

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
24. April 2003 (24.04.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/032997 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/506,  
C07D 239/48, 403/12, 471/04, 401/12, 413/12, A61K  
31/505 // (C07D 471/04, 235:00, 221:00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/11453

(22) Internationales Anmeldedatum:  
14. Oktober 2002 (14.10.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
60/330,145 17. Oktober 2001 (17.10.2001) US

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA  
KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).  
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTI-  
ICALS, INC. [US/US]; 900 Ridgebury Road, Ridgefield,  
CT 06877 (US). BOEHRINGER INGELHEIM IN-  
TERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173,  
55216 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DAHMANN, Georg  
[DE/DE]; Bahnhofstrasse 14, 88448 Attenweiler (DE).  
HIMMELSBACH, Frank [DE/DE]; Ahornweg 16,  
88441 Mittelbiberach (DE). WITTNEBEN, Helmut  
[DE/DE]; Schelmengrubbweg 35, 69198 Schriesheim (DE).  
PAUTSCH, Alexander [DE/DE]; Volmarweg 3, 88400  
Biberach (DE). PROKOPOWICZ, Anthony, S. [US/US];  
11 Quogue Road, Patterson, NY 12563 (US). KRIST,  
Bernd [DE/AT]; Schleifmühlgasse 15 / 4 / 19, A-1040  
Wien (AT). SCHNAPP, Gisela [DE/DE]; Esterbuch 5,

88400 Biberach (DE). STEEGMAIER, Martin [DE/AT];  
Schlößlgasse 12 / B5, A-1120 Wien (AT). LENTER, Mar-  
tin [DE/DE]; Promenade 23, 89073 Ulm (DE). SCHOOP,  
Andreas [DE/AT]; Beckmannsgasse 38 / 14, A-1150 Wien  
(AT). STEURER, Steffen [DE/AT]; Weimarer Strasse  
103 / 7, A-1190 Wien (AT). SPEVAK, Walter [AT/AT];  
Leobendorferstrasse 35, A-2105 Oberrohrbach (AT).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-  
HEIM PHARMA KG; Binger Strasse 173, 55216  
Ingelheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

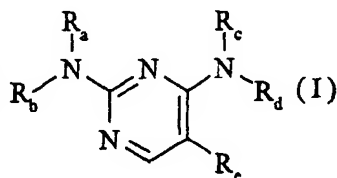
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PYRIMIDINE DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL AGENT CONTAINING SAID COMPOUNDS, USE AND  
METHOD FOR MAKING SAME

WO 03/032997 A1 (54) Bezeichnung: PYRIMIDINDERIVATE, ARZNEIMITTEL ENTHALTEND DIESE VERBINDUNGEN, DEREN VERWEN-  
DUNG UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

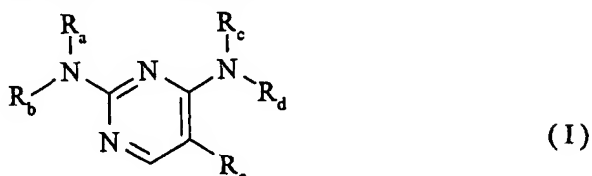


(57) Abstract: The invention concerns tri-substituted pyrimidines of formula (I),  
wherein R<sub>a</sub> to R<sub>e</sub> are such as defined in the description, said compounds being used  
for treating diseases characterized by excessive or abnormal cell proliferation. The  
invention also concerns the use of said compounds for making a pharmaceutical agent  
exhibiting said properties, as well as methods for making said compounds.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung trisubstituierte Pyrimidine der  
Formel (I), worin R<sub>a</sub> bis R<sub>e</sub> wie im Anspruch 1 definiert sind, welche zur Behandlung  
von Krankheiten, die durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind, geeignet sind, deren Verwendung zur Her-  
stellung eines Arznei-mittels mit den vorstehend erwähnten Eigenschaften, und Verfahren zu ihrer Herstellung.

**Pyrimidinderivate, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung**

- 5 Die Erfindung betrifft 2,4,5-trisubstituierte Pyrimidine der Formel (I)



- worin die Reste R<sub>a</sub> bis R<sub>e</sub> die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel, die zur Behandlung von Krankheiten, die durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind.

**Hintergrund der Erfindung**

- 15 Die Internationale Patentanmeldung WO 00/53595 beschreibt die Verwendung von 2,4,5-substituierten Pyrimidinen, mit einem heterocyclischen Rest in 4-Position und einem Anilinoest in 2-Position, der seinerseits eine Seitenkette mit der Länge mindestens eines n-Propylrests trägt, als aktive Komponente mit Antikrebs Wirkung.
- 20 Weiterhin wird in der Internationalen Patentanmeldung WO 00/39101 die Verwendung von 2,4,5-substituierten Pyrimidinen als Verbindungen mit Antikrebs Wirkung vorgeschlagen, welche in der 2- und 4-Position mit einem aromatischen oder heteroaromatischen Ring verknüpft sind, von denen mindestens einer eine Seitenkette mit der Länge mindestens eines n-Propylrests aufweist.
- 25 Antivirale 2,4,5-substituierte Pyrimidine, in denen die Reste R<sub>c</sub> und R<sub>d</sub> an dem Stickstoff der 4-Position einen heteroaromatischen Fünfring bilden, sind aus der Internationalen Patentanmeldung WO 99/41253 bekannt.

- Die Internationale Patentanmeldung WO 97/19065 schlägt weiterhin die Verwendung von 2,4,5-substituierten Pyrimidinen, mit einem 3,4-Dialkoxy-anilinoest in Position 2, als Kinase Inhibitoren vor.

Für 2,4,5-substituierte Pyrimidine, die in Position 2 und 4 (Hetero-) Aryle tragen (WO00/27825), sowie für 2,4,5-substituierten Pyrimidinen, die in Position 2 oder 4 einen mit einer Nitrilgruppe funktionalisierten (Hetero-) Arylrest tragen (EP0 945 443), wurde eine antivirale Wirkung beschrieben.

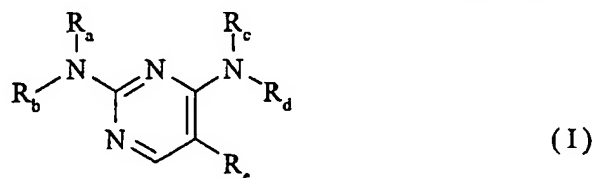
5

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Wirkstoffe aufzuzeigen, welche zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Krankheiten, die durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind, eingesetzt werden können.

10

### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



15

wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf Proteinkinasen wie SRC Kinasen, PLK Kinase und insbesondere Cyclin-abhängige Kinasen (CDKs, wie z.B. CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9 mit ihren spezifischen Cyclinen A, B1, B2, C, D1 D2, D3, E, F, G1, G2, H, I, K und virales Cyclin) sowie auf die Kinaseaktivität von Aurora B. Die Verbindungen zeigen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, wie Neuroprotektion und inhibierende Wirkung auf die Proliferation kultivierter humaner Tumorzellen

20

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Isomere und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Erkrankungen, die durch exzessive oder anomale Zellteilung charakterisiert sind.

25

Zu diesen Erkrankungen gehören (ohne Anspruch auf Vollständigkeit): Virale Infektionen (z.B. HIV, Kaposi Sarkom, durch Adeno-, Influenza- oder Cytomegalieviren verursachte Infekte); bakterielle, Pilz- und/oder parasitäre Infektionen; Haut-Erkrankungen (z.B. Psoriasis, Ekzeme, Keratosen); Knochen-Erkrankungen; kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Restenose und Hypertrophie). Ferner sind sie nützlich als Schutz von proliferierenden Zellen (z.B. Haar-,

30

Intestinal-, Blut- und Progenitor-Zellen) gegen DNA-Schädigung durch Strahlung, UV-Behandlung und/oder zytostatischer Behandlung (Davis et al., 2001, Science, 291, 134-137).

5 Zudem sind die Verbindungen nützlich zur Immunsuppression (z.B. bei Organtransplantationen) sowie zur Vorbeugung oder Behandlung von Entzündungen oder Autoimmunerkrankungen (z.B. Colitis, Arthritis, Alzheimer Erkrankung, Glomerulonephritis und Wundheilung).

Insbesondere sind diese Verbindungen als zytotoxische oder zytostatische Wirkstoffe nützlich für die Therapie oder für die Vorbeugung von Erkrankungen, die auf einer Proliferation von  
10 Tumorzellen beruhen.

Der Begriff "zytotoxische Verbindung" bezeichnet eine Chemikalie, die toxisch auf lebende Zellen wirkt, insbesondere einen Wirkstoff der Krebszellen zerstört. Der Begriff "zytostatische Verbindung" bezeichnet eine Verbindung, die Zellwachstum und -teilung unterdrückt und somit  
15 auch die Proliferation von Zellen.

Entsprechend ist ein weiterer Aspekt der Erfindung die Anwendung einer Verbindung aus der Erfindung für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die Behandlung von Krebs. Weiterhin ist ein Aspekt der Erfindung eine Methode für die Behandlung von Krebs durch  
20 Gabe einer wirksamen Menge einer pharmazeutischen Zusammensetzung aus der Erfindung am Patienten. Die Indikationen beinhalten die Behandlung von Krebs und hier insbesondere

- 1) Die Behandlung von malignen Neoplasien und Karzinomen einschließlich Brustkrebs, Neoplasien des Verdauungstraktes (Kolorektales Karzinom, Analkarzinom, Pankreaskarzinom, Magenkarzinom, Ösophaguskarzinom, hepatozelluläres Karzinom, Gallenblasenkarzinom), Lungenkrebs, Kopf- und Halstumoren, Ovarialtumoren, Tumoren der Adnexe, Endometriumkarzinom, Prostatakarzinom, Hodentumoren, Urothelkarzinom, Nierenzellkarzinom, Hauttumoren, Schilddrüsenkarzinom und endokrin aktive Tumoren.  
25
- 2) Sarkome des Knochens und Weichteilsarkome: Osteosarkom, Weichteilsarkom, Ewing-Sarkom, Chondrosarkom, Fibrosarkom, malignes fibröses Histiozytom (MFH),  
30 Leiomyosarkome und andere Weichteilsarkome;
- 3) Maligne Tumoren der Hämpoese: Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome; Leukämien, Multiples Myelom, myeloproliferative und myelodysplastische Syndrome;
- 4) Neuroektodermale Tumoren: Periphere Nervenscheidentumoren, Medulloblastome; Neuroblastome, Retinoblastome, Astrozytome und andere Gehirntumoren  
35
- 5) Melanome;

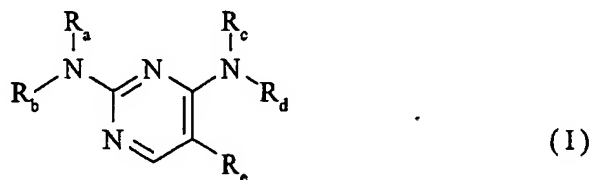


## 6) Mesotheliome.

Die neuen Verbindungen der Formel I können zur Kurz- oder Langzeitbehandlung der vorstehend erwähnten Krankheiten auch gegebenenfalls in Kombination mit anderen "State-of-the-art"

- 5 Verbindungen wie anderen Cytostatika, Antikörpern, -„targeted therapies“, wie Inhibitoren des EGF, Her2 oder VEGF Signaltransduktionsweges oder Angiogenese-Inhibitoren verwendet werden. Für den CDK1 Inhibitor Olomoucine wurde in Zellkultur eine synergistische Wirkung mit zytotoxischen Substanzen gefunden (Ongkeko et al., 1995, J. Cell Sci., 108, 2897). Die genannten Verbindungen können dabei vor oder nach der Gabe von bekannten
- 10 Antitumormedikamenten oder zytotoxischen Substanzen verabreicht werden. Es ist bekannt, dass die zytotoxische Aktivität des CDK Inhibitors Flavopiridol bei der Kombination mit Krebsmedikamenten durch die Reihenfolge der Verabreichung beeinflusst wird. (Cancer Research, 1997, 57, 3375).
- 15 Beispiele für Cytostatika, die geeignet sind gemeinsam mit den Verbindungen der Formel I eingesetzt zu werden, sind Anthracycline wie Doxorubicin, Analoga des Methotrexate wie Methotrexate, Pritrexime, Trimetrexate oder DDMP, Melphalan, Analoga von Cisplatin wie Cisplatin, JM216, JM335, Bis(platinum), Oxaliplatin oder Carboplatin, Analoga von Purinen und Pyrimidinen wie Cytarabine, Gemcitabine, Azacitidine, 6-Thioguanine, Fludarabine oder 2-
- 20 Deoxycoformycin und Analoga von anderen Chemotherapeutika wie 9-Aminocamptothecin, D,L-Aminoglutethimide, Trimethoprim, Pyrimethamine, Mitomycin C, Mitoxantrone, Cyclophosphamide, 5-Fluorouracil, Capecitabine, Estramustine, Podophyllotoxin, Bleomycin, Epothilone A, B, C oder D und Derivate von Epothilon wie beispielsweise in US 6,204,388 beschrieben sowie Taxane.

25 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die neuen 2,4,5-trisubstituierten Pyrimidine der Formel (I)



wobei

30  $\text{R}_a$  für ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe steht,

$R_6$  für eine gegebenenfalls im Alkylenteil durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Aralkylgruppe, die im Arylteil durch eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Cyano-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe oder ein oder zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder  
 5 eine oder zwei Hydroxy-, Alkyl- oder Alkoxygruppen, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe oder in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom, durch eine Imino-, N-Aryl-imino- oder  
 10 N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein können, substituiert sein kann, steht, oder

für eine gegebenenfalls durch die Reste  $R_1$  bis  $R_3$  substituierte Phenylgruppe steht, wobei

$R_1$  und  $R_2$  jeweils unabhängig voneinander für  
 15 ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom stehen, oder  
 eine  $C_{1-2}$ -Alkyl- oder Hydroxygruppe,  
 eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- oder  $C_{4-7}$ -Cycloalkoxygruppe, die jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituiert sein können,  
 eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte  $C_{2-5}$ -Alkenylgruppe,  
 20 eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte  $C_{2-5}$ -Alkynylgruppe  
  
 eine Aryl-, Aryloxy-, Aralkyl-, Aralkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfenyl-, Trifluormethylsulfinyl-, Trifluormethylsulfonyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulfenyl-, Aralkylsulfinyl- oder  
 25 Aralkylsulfonylgruppe,  
 eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,  
 eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte  $C_{2-4}$ -Alkyl- oder  $C_{2-4}$ -Alkoxygruppe,  
 eine Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkylamino-,  
 N-Alkyl- $C_{3-7}$ -cycloalkylamino-, Arylamino-, N-Alkyl-arylamino-, Aralkylamino- oder N-  
 30 Alkyl-aralkylaminogruppe,  
  
 eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte  
 35 Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe oder in den vorstehend erwähnten 6-

bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Arylcarbonyl-imino-, N-Arylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein können,

5

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino)carbonyl- oder (Alkylenimino)sulfonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Arylcarbonyl-imino-, N-Arylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

10

eine Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkyl-sulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Aralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-aralkylcarbonylamino-, Aralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-aralkylsulfonylamino-, Perfluoralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-perfluoralkylsulfonylamino-, Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Aryl-hydroxymethyl-, Aralkyl-hydroxymethyl-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aralkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Arylaminocarbonyl-, N-Alkyl-arylaminocarbonyl-, Aralkylaminocarbonyl-, N-Alkyl-aralkylaminocarbonyl-, N-Hydroxy-aminocarbonyl-, N-Hydroxy-alkylaminocarbonyl-, N-Alkoxy-aminocarbonyl-, N-Alkoxy-alkylaminocarbonyl-, Cyano-, Azido-, N-Cyano-amino- oder N-Cyano-alkylaminogruppe,

15

20

eine Sulfo-, Alkoxy-sulfonyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Dialkylaminosulfonyl-, Arylaminosulfonyl-, Pyridylaminosulfonyl-, Pyrimidinylaminosulfonyl-, N-Alkyl-arylaminosulfonyl-, Aralkylaminosulfonyl- oder N-Alkyl-aralkylaminosulfonylgruppe, eine Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-, O,O'-Dialkyl-phosphono-, O-Aralkyl-phosphono- oder O,O'-Diaralkyl-phosphonogruppe,

25

30

eine durch  $R_4$  substituierte  $C_{1-2}$  Alkylgruppe, wobei

$R_4$  eine Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Aralkoxy-, Amino-, Alkylamino-,

35

Haloalkylamino-, Dialkylamino-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-,

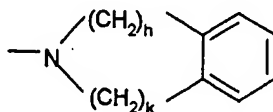
Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulfenyl-, Aralkylsulfinyl-,  
 Aralkylsulfonyl-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  
 Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppe,  
 eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige  
 5 Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen  
 Alkyleniminogruppen jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte  
 Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe oder in den vorstehend erwähnten 6-  
 bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch  
 ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-,  
 10 N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-,  
 N-Arylcarbonyl-imino-, N-Arylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-  
 iminogruppe ersetzt sein können, oder

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige  
 15 Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen  
 Alkyleniminogruppen jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte  
 Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe oder in der vorstehend erwähnten 6-  
 bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen durch eine oder zwei Hydroxy-, Alkoxy-,  
 Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Amino-,  
 20 Alkylamino- und Dialkylaminogruppe substituiert sein kann

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte  
 (Alkylenimino)carbonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im  
 Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen  
 25 Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein  
 Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-  
 imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Arylcarbonyl-imino-,  
 N-Arylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein  
 kann, darstellt, oder

30

eine Gruppe der Formel



in der

h und k, die gleich oder verschieden sein können, die Zahlen 1 bis 3 oder h die Zahl 0 und k die Zahl 2, 3 oder 4 bedeuten, wobei zusätzlich der obige Benzoteil durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Carboxy- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert, wobei die Substituenten jeweils gleich oder verschieden sein können, und der obige gesättigte cyclische Alkyleniminoteil durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituiert sein kann, stehen,

10 **R<sub>3</sub>** für ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-2</sub> Alkyl-, C<sub>1-2</sub> Alkoxy- oder Trifluormethylgruppe steht, oder

für einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen, aromatischen Ring mit mindestens einem Stickstoffatom und optional einem Schwefel- oder Sauerstoffatom, der durch eine oder zwei Alkyl-, Aryl- oder Aralkylreste substituiert sein kann, steht, oder

für eine Sulfo-, Alkoxysulfonyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Dialkylaminosulfonyl-, Arylaminosulfonyl-, Pyridylaminosulfonyl-, Pyrimidinylaminosulfonyl-, N-Alkyl-arylaminosulfonyl-, Aralkylaminosulfonyl- oder N-Alkyl-aralkylaminosulfonylgruppe steht,

**R<sub>2</sub>** zusammen mit **R<sub>3</sub>**, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, für eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Methylendioxygruppe, oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte n-C<sub>3-6</sub>-Alkylengruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Arylcarbonyl-imino- oder N-Arylsulfonyl-iminogruppe ersetzt sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch eine oder zwei Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyangruppen

substituierte 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder eine Gruppe der Formel



in der die Methylengruppen der so gebildeten cyclischen Alkyleniminoteile zusätzlich durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituiert sein können,

10

$\text{R}_5$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Haloalkyl, Aryl- oder Aralkylgruppe bedeutet, und

15

m und n, die gleich oder verschieden sein können, die Zahlen 1, 2 oder 3 bedeuten, wobei in den so gebildeten Alkyleniminoteilen jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können, oder

m die Zahl 0 und n die Zahl 2, 3 oder 4 bedeuten, wobei in den so gebildeten Alkyleniminoteilen jeweils die zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder

20

$\text{R}_2$  zusammen mit  $\text{R}_3$  eine Gruppe, der Formel  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)-$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{NH}-\text{N}=\text{N}-$ ,  $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}=\text{N}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}=\text{N}-$ ,  $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$  oder  $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$  und die Tautomere der von  $-\text{NH}-\text{N}=\text{N}-$ ,  $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}=\text{N}-$  definierten Ringsysteme, wobei jedes Wasserstoffatom durch eine Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe substituiert sein kann,

25

stehen, oder

$\text{R}_2$  zusammen mit  $\text{R}_1$ , sofern  $\text{R}_1$  in o-Stellung zu dem durch  $\text{R}_2$  substituierten Stickstoffatom steht, auch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte n-C<sub>2-4</sub>-Alkylengruppe darstellen, und

30

$\text{R}_c\text{NR}_d$  eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder 1 bis 2 Arylgruppen substituierte 4- bis 8-gliedrige Alkyleniminogruppe, die zusätzlich durch den Rest  $\text{R}_6$  substituiert ist, wobei

35

**R<sub>6</sub>** für eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-,  
 Dialkylaminocarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Aralkoxy-,  
 Alkylcarbonyloxy-, Arylcarbonyloxy-, Amino-, Alkylamino-,  
 Hydroxy-C2-4-alkylamino-, Dialkylamino-, Cyanamino-, Formylamino-,  
 5 N-(Alkyl)-N-(hydroxy-C2-4-alkyl)amino-, Bis-(hydroxy-C2-4-alkyl)-  
 aminogruppe, Alkylsulphenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulphenyl-,  
 Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulphenyl-, Aralkylsulfinyl-, Aralkylsulfonyl-,  
 eine Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-  
 Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-,  
 10 Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Aralkylcarbonylamino-, N-  
 Alkyl-aralkylcarbonylamino-, Aralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-  
 aralkylsulfonylamino-, Alkoxy-carbonylamino-, N-Alkyl-alkoxy-carbonylamino-,  
 Alkoxy-carbonylalkylamino-, N-(Alkyl)-N-(alkoxy-carbonylalkyl)-amino-,  
 Aralkoxy-carbonylamino- oder N-Alkyl-aralkoxy-carbonylaminogruppe,

15

eine (NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)CONR<sub>7</sub>- oder (NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>-Gruppe, in denen

**R<sub>7</sub>**, **R<sub>8</sub>** und **R<sub>9</sub>**, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein  
 Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Aryl- oder Pyridylgruppe, oder

**R<sub>7</sub>** und **R<sub>8</sub>** zusammen eine n-C<sub>2-4</sub>-Alkylengruppe und **R<sub>9</sub>** ein Wasserstoffatom oder  
 20 eine Alkyl-, Aryl- oder Pyridylgruppe darstellen,

20

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte

(Alkylenimino)carbonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei  
 in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine

25

Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine  
 Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-  
 imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder eine Hydroxyalkylgruppe

substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 5-

30

bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom  
 benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder eine Hydroxyalkylgruppe

substituierte 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei jeweils eine Methylengruppe

35

in 4-Stellung des Alkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine

Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkylimino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Arylimino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt ist und zusätzlich im Alkyleniminoteil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils eine oder zwei der zu den Stickstoffatomen benachbarten Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe,

eine durch eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkoxycarbonylamino-, N-Alkyl-alkoxycarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Aminocarbonylalkylamino-, N-(Alkyl)-N-(aminocarbonylalkyl)-amino-, Alkylaminocarbonylalkylamino-, N-(Alkyl)-N-(alkylaminocarbonylalkyl)-amino-, Dialkylaminocarbonylalkylamino-, N-(Alkyl)-N-(dialkylaminocarbonylalkyl)-amino-, Dialkylaminoalkoxy-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfinyl- oder Arylsulfonylgruppe substituierte Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino)alkylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkylimino- oder N-Alkylcarbonyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino)carbonylalkylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,



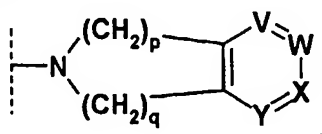
- eine (Carboxyalkyl)oxy-, (Alkoxy-carbonylalkyl)oxy-, (Aminocarbonylalkyl)oxy-,  
 (Alkylaminocarbonylalkyl)oxy- oder (Dialkylaminocarbonylalkyl)oxy-gruppe,  
 eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte  
 5 [(Alkylenimino)carbonylalkyl]oxy-gruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im  
 Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen  
 Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder  
 Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt  
 sein kann,  
 10 eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder  
 Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-Alkyl-imino-,  
 Alkylcarbonylimino-, Alkylsulfonyliminogruppe ersetzt ist,  
 15 eine gegebenenfalls jeweils im Aryteile durch ein oder zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder  
 Iodatome oder eine oder zwei Nitro-, Alkyl-, Alkoxy- oder Cyanogruppen, wobei die  
 Substituenten gleich oder verschieden sein können, substituierte 3,4-Dihydro-1H-  
 quinazolin-2-on-3-yl- oder 1H-Benzimidazol-2-on-1-yl-gruppe, darstellt,  
 stehen, oder  
 20 **R<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>** eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte  
 6- bis 8-gliedrige Alkyleniminogruppe, die zusätzlich durch den Rest **R<sub>c</sub>** substituiert sein kann,  
 wobei in den vorstehend erwähnten Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-  
 Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-,  
 25 N-Oxido-N-alkylimino- oder **R<sub>10</sub>N**-Gruppe ersetzt ist, wobei  
**R<sub>10</sub>** für ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Hydroxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, Alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl-,  
 Amino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, Alkylamino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, Dialkylamino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-,  
 (Hydroxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxy)-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, Aminocarbonylalkyl-,  
 30 Alkylaminocarbonylalkyl-, Dialkylaminocarbonylalkyl-, Aryl-, Formyl-,  
 Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Arylcarbonyl-, Aryl-sulfonyl-, Aralkylcarbonyl-,  
 Aralkylsulfonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Aralkoxy-carbonyl-, Cyano-, Aminocarbonyl-,  
 Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,  
 eine Amino-alkylcarbonyl-, Alkylamino-alkylcarbonyl-, Dialkylamino-  
 35 alkylcarbonyl-gruppe,

- eine durch eine, zwei oder drei Arylgruppen substituierte Alkylgruppe,  
 eine 8-Alkyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylgruppe,  
 eine Aryl- oder eine 2-, 3- oder 4-Pyridylgruppe oder 2-, 4- oder 5  
 5 Pyrimidinylgruppe
- eine (Alkylenimino)carbonyl- oder (Alkylenimino)carbonylalkyl-gruppe mit  
 jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend  
 erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in  
 10 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-,  
 Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino- oder N-Aralkyl-  
 iminogruppe ersetzt sein kann,  
 steht, oder
- 15  $R_cNR_d$  für eine in 4-Position durch eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  
 Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonylgruppe substituierte 3-Thiazolidinyl-  
 Gruppe steht, oder
- $R_cNR_d$  eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 1-Pyrrolidinylgruppe,  
 20 in der zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige  
 Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält,  
 wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1  
 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich an  
 benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthält,  
 25 wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch  
 ein Atom getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten 1-Pyrrolidinylgruppen  
 zusätzlich durch den Rest  $R_6$ , der wie vorstehend erwähnt definiert ist, substituiert  
 sind, steht
- 30 eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 1-Piperidinyl- oder  
 1-Azacyclohept-1-yl-gruppe, in denen zwei Wasserstoffatome am  
 Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese  
 Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am  
 selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die  
 35 zwei Wasserstoffatome sich an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1

- bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind, wobei die
- 5 vorstehend erwähnten 1-Piperidiny- und 1-Azacyclohept-1-yl-gruppen zusätzlich durch den Rest  $R_6$ , der wie vorstehend erwähnt definiert ist, substituiert sind,
- eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 1-Pyrrolidinygruppe, in der zwei Wasserstoffatome in 3-Stellung durch eine
- 10 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-Gruppe substituiert sind,
- eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 1-Piperidiny- oder 1-Azacyclohept-1-yl-gruppe, in denen in 3-Stellung oder in 4-Stellung jeweils zwei Wasserstoffatome durch eine -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O- oder
- 15 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-Gruppe substituiert sind,
- eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte 1-Azetidinygruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine geradkettige C<sub>4-6</sub>-Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei jeweils eine Methylengruppe in der
- 20 C<sub>4-6</sub>-Alkylenbrücke durch eine  $R_{10}N$ -Gruppe ersetzt ist, wobei  $R_{10}$  wie vorstehend definiert ist, wobei der so gebildete bicyclische Ring zusätzlich durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Cyano-, Alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Alkoxycarbonylamino-, Arylcarbonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-
- 25 oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,
- eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny- oder 1-Azacyclohept-1-ylgruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine geradkettige
- 30 C<sub>3-6</sub>-Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei jeweils eine Methylengruppe in der C<sub>3-6</sub>-Alkylenbrücke durch eine  $R_{10}N$ -Gruppe ersetzt ist, wobei  $R_{10}$  wie vorstehend definiert ist, wobei der so gebildete bicyclische Ring zusätzlich durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Cyano-, Alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Alkoxycarbonylamino-,

Arylcarbonyl-, Carboxy-, Alkoxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls in den Alkylteilen durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte Gruppe der Struktur



worin

p und q, die gleich oder verschieden sein können, die Zahl 1 oder 2 bedeuten, und

die Einheit-V=W-X=Y- eine der Gruppen (a), (b), (c), (d) oder (e) bedeutet:

-N=C-C=C- (a),

-C=N-C=C- (b),

-C=N-N=C- (c),

-N=C-C=N- (d),

-N=C-N=C- (e),

oder -V=W- zusammengenommen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und -X=Y- eine der Gruppen -N=C-, -C=N- oder -C=C- bedeuten,

oder -V=W- zusammengenommen eine Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Aralkyl-imino oder N-Aryl-imino-Gruppe und -X=Y- eine der Gruppen -N=N-, -N=C-, -C=N- oder -C=C- bedeuten,

oder, sofern p und q nicht gleich sind,

-X=Y- zusammengenommen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und -V=W- eine der Gruppen -N=C-, -C=N- oder -C=C- bedeuten,

oder -X=Y- zusammengenommen eine Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Aralkyl-imino- oder N-Aryl-imino-Gruppe und -V=W- eine der Gruppen -N=N-, -N=C-, -C=N- oder -C=C- bedeuten,

wobei eines oder zwei der verfügbaren Kohlenstoffatome der Einheit -V=W-X=Y- jeweils durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxy-, Alkylaminocarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Hydrazinocarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

substituiert sein kann und die verbleibenden verfügbaren Kohlenstoffatome der Einheit -  
V=W-X=Y- durch ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe  
substituiert sind,

5 oder

$R_c$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-8}$ -Alkylgruppe,

eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-alkyl- oder Aralkylgruppe, die jeweils durch eine  
oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituiert sein können,

10

eine Alkylgruppe, die  
durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Aralkoxy-, Alkylsulphenyl-, Alkylsulfinyl-,  
Alkylsulfonyl-, Arylsulphenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Amino-, Alkylamino-,  
Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-,  
15 N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-,  
N-Alkyl-trifluormethylsulfonylamino-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aralkoxy-carbonyl-,  
Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Cyanogruppe,

durch eine 2-,3- oder 4- Pyridylgruppe,

20

durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte Alkylenimino- oder  
(Alkylenimino)carbonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei  
in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine  
Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine  
25 Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Aryl-imino-, N-Aralkyl-imino-, N-Arylcarbonyl-imino- oder  
N-Alkylcarbonyl-iminogruppe ersetzt sein kann,  
substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte  $C_{3-5}$ -Alkenylgruppe, wobei der  
30 Vinylteil nicht mit dem Stickstoffatom der  $R_cNR_4$ -Gruppe verknüpft sein kann,

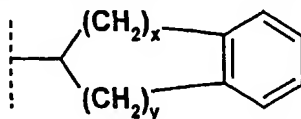
eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte  $C_{3-5}$ -Alkynylgruppe, wobei der  
Ethinylteil nicht mit dem Stickstoffatom der  $R_cNR_4$ -Gruppe verknüpft sein kann, und

**R<sub>4</sub>** eine C<sub>1-16</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen (a) bis (n) substituiert ist:

- (a) eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-,  
5 Dialkylaminocarbonyl-, Hydroxy-C<sub>2-4</sub>-alkylaminocarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Aralkoxy-, C<sub>2-4</sub>-Alkylendioxy-, Alkylcarbonyloxy-, Arylcarbonyloxy-, Formylamino-, Alkylcarbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Naphthylamino-, Aralkylamino-, Diaralkylamino- oder N-Alkyl-aralkylaminogruppe,
- 10 (b) eine gegebenenfalls im Arylteil durch ein oder zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder eine oder zwei Nitro-, Trifluormethyl-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppen substituierte Phenylamino-, N-Alkyl-N-phenylamino-, Pyridylamino oder N-Alkyl-N-pyridylaminogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
- 15 (c) eine durch einen, zwei oder drei Arylreste substituierte Alkoxygruppe,
- (d) eine Hydroxy-C<sub>2-4</sub>-alkylaminocarbonyl-, Alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkylaminocarbonyl-, Amino-C<sub>2-4</sub>-alkylaminocarbonyl-, Alkylamino-C<sub>2-4</sub>-alkylaminocarbonyl-, Dialkylamino-C<sub>2-4</sub>-alkylaminocarbonyl-, Carboxyalkylaminocarbonyl-, Alkoxy-carbonylalkylaminocarbonyl-,  
20 Aminocarbonylalkylaminocarbonyl-, Alkylaminocarbonylalkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonylalkylaminocarbonyl-, Arylaminocarbonyl-, N-Alkyl-arylaminocarbonyl-, Aralkylaminocarbonyl-, N-Alkyl-aralkylaminocarbonyl-,
- (e) eine Gruppe der Formel -C(=NH)NH<sub>2</sub> oder -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, die gegebenenfalls durch eine Cyano- oder Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist,
- 25 (f) eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino)carbonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in einem 6- oder 7-gliedrigen Alkyleniminoteil jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,
- 30 (g) eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 6- oder 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder R<sub>10</sub>N-Gruppe ersetzt sein kann, wobei
- 35

- $R_{10}$  wie vorstehend definiert ist, und zusätzlich in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine oder zwei zu den Stickstoffatomen benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,
- (h) eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die durch eine Hydroxyalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl- oder Dialkylaminoalkylgruppe substituiert ist,
- (i) eine Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Aralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-aralkylcarbonylamino-, Alkoxyalkyl-carbonylamino-, Alkoxyalkyl-N-alkyl-carbonylamino-, Dialkylamino-alkylcarbonylamino-, Alkylamino-alkylcarbonylamino-, Amino-alkylcarbonylamino-, Aralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-aralkylsulfonylamino-, Alkoxy-carbonylamino-, N-Alkyl-alkoxy-carbonylamino-, Aralkoxy-carbonylamino- oder N-Alkyl-aralkoxy-carbonylamino-gruppe,
- (j) eine  $(R_9NR_8)$ -CO-NR<sub>7</sub>- oder  $(R_9NR_8)$ -SO<sub>2</sub>-NR<sub>7</sub>-Gruppe, wobei R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> wie vorstehend definiert sind,
- (k) eine Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulfenyl-, Aralkylsulfinyl- oder Aralkylsulfonylgruppe,
- (l) eine durch R<sub>6</sub> und gegebenenfalls zusätzlich durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C<sub>4-7</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei R<sub>6</sub> wie vorstehend definiert ist,
- (m) eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder NR<sub>10</sub>-Gruppe ersetzt ist, wobei R<sub>10</sub> wie vorstehend definiert ist,
- (n) eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 4-Piperidiny-alkylgruppe, die in 1-Stellung durch R<sub>10</sub> und zusätzlich in der 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert ist, wobei R<sub>10</sub> wie vorstehend definiert ist, und bei der zusätzlich jeweils ein Wasserstoffatom in Position 2 und 6 des Piperidiny-Gerüsts zusammen durch eine C<sub>2-3</sub>-Alkylenbrücke ersetzt sind,
- eine durch eine 3-Hydroxy-1,3-dihydro-indol-2-on-3-yl- oder 2-Aminocarbonyl-1,3-dihydro-isoindol-5-yl-gruppe substituierte Methylgruppe,
- eine im Arylteil durch eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Aminocarbonylalkyl-,

Alkylaminocarbonylalkyl- oder Dialkylaminocarbonylalkylgruppe und gegebenenfalls zusätzlich im Alkylenteil durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte Gruppe der Struktur



- 5 wobei x und y, die gleich oder verschieden sein können, unabhängig voneinander die Zahl 0, 1 oder 2 bedeuten, wobei jedoch x und y zusammen mindestens die Zahl 2 ergeben müssen,

- 10 eine durch eine Hydroxygruppe und zusätzlich durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Hydroxy-, Alkoxy-, 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny- oder Morpholinogruppe substituierte C<sub>3-8</sub>-Alkylgruppe,

eine durch eine Carboxygruppe und zusätzlich durch eine Amino-, Hydroxy-, Aminocarbonyl- oder Benzyloxycarbonylaminogruppe substituierte C<sub>2-8</sub>-Alkylgruppe,

- 15 eine C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe, die durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkylsulfenyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkoxygruppe substituiert ist, welche in ω-Position durch eine Amino-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert ist,

eine C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe, die durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxygruppe substituiert ist, welche in ω-Position durch eine Amino- oder Hydroxygruppe substituiert ist,

20

- eine Cyclopropylgruppe, die durch eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino)carbonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- oder 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,
- 25

- 30 eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C<sub>4-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die zusätzlich durch R<sub>6</sub>, der wie vorstehend definiert ist, substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die zusätzlich durch eine N,N-Dialkyl-N-oxido-aminogruppe substituiert ist,



eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C<sub>4-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die zusätzlich durch R<sub>6</sub> substituiert sein kann, wobei in dem Cycloalkylteil eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, N-Alkyl-N-oxido-imino- oder  
5 R<sub>10</sub>N-Gruppe ersetzt ist, wobei R<sub>6</sub> und R<sub>10</sub> wie vorstehend definiert sind,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylalkylgruppe, in denen jeweils eine Methylengruppe im Cycloalkylteil durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

10

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte Cyclopentyl- oder Cyclopentylalkylgruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome im Cyclopentylteil durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 5  
15 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Kohlenstoffatom getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten Ringe zusätzlich durch den Rest R<sub>6</sub>, der wie vorstehend definiert ist, substituiert sind,

20

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte Cyclohexyl-, Cyclohexylalkyl-, Cycloheptyl- oder Cycloheptylalkylgruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome im Cycloalkylteil durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome am selben Kohlenstoffatom  
25 befinden, oder 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Kohlenstoffatom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Kohlenstoffatome getrennt sind, wobei die  
30 vorstehend erwähnten Ringe zusätzlich durch den Rest R<sub>6</sub>, der wie vorstehend definiert ist, substituiert sind,

eine durch eine 3-Hydroxy-1,3-dihydro-indol-2-on-3-yl- oder 2-Aminocarbonyl-1,3-dihydro-isoindol-5-yl-gruppe substituierte Alkylgruppe,

35

eine durch eine Arylgruppe substituierte C<sub>1-10</sub>-Alkylgruppe, wobei der vorstehend erwähnte Arylteil durch eine Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Aminosulfonyl-, Trifluormethoxy-, Cyano-, Aminoalkyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Nitro-, 2H-Pyridazin-3-on-6-yl-, Hydroxyphenyl-, Hydroxyalkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert ist,

eine Aralkylgruppe, die im Arylteil durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe und zusätzlich durch eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert ist,

- 10 eine durch eine Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Indolyl- oder Benzimidazolylgruppe substituierte C<sub>1-10</sub>-Alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylteile an den verfügbaren Kohlenstoffatomen zusätzlich jeweils durch eine oder zwei Gruppen ausgewählt aus Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatomen, Alkyl-, Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Cyano-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Nitro-, Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

- eine durch eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Aralkylaminocarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino- oder Alkoxy-carbonylamino-Gruppe substituierte C<sub>1-10</sub>-Alkylgruppe, die zusätzlich durch eine oder zwei Arylgruppen oder eine Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Indolyl- oder Benzimidazolyl-Gruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Aryl- oder Heteroarylteile an den verfügbaren Kohlenstoffatomen zusätzlich jeweils durch eine oder zwei Gruppen ausgewählt aus Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatomen, Alkyl-, Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Cyano-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Nitro-, Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

- 30 eine durch eine Arylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, die im Arylteil durch eine Hydroxy- oder Aminogruppe und zusätzlich durch zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, substituiert ist,

- eine durch eine Carboxy- oder Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe, die zusätzlich durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-

- alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Aralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-aralkylcarbonylamino-, Aralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-aralkylsulfonylamino-, Alkoxycarbonylamino-, N-Alkyl-alkoxycarbonylamino-,
- 5 Aralkoxycarbonylamino- oder N-Alkyl-aralkoxycarbonylaminogruppe substituiert ist,
- eine 3-Chinuclidinyl-, 4-Chinuclidinyl-, 2-Chinuclidinyl-alkyl-, 3-Chinuclidinyl-alkyl- oder 4-Chinuclidinyl-alkylgruppe, oder
- 10  $R_c$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und  $R_d$  eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe darstellen, und
- $R_e$  ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb,
- 15 eine Cyano-, Nitro-, Alkyl-, Alkoxy-, Dialkylamino-, Alkylamino-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkoxyalkyl-, Alkylcarbonyl-N-alkyl-aminoalkyl-, Alkylcarbonyl-aminoalkyl-, Alkylsulfonyl-aminoalkyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl- oder Dialkylaminoalkylgruppe,
- 20 eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl-, Methylsulfenyl- oder Methoxygruppe,
- eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte  $C_{2-4}$ -Alkyl-,  $C_{2-4}$ -Alkylsulfenyl- oder  $C_{2-4}$ -Alkoxygruppe,
- 25 eine gegebenenfalls durch 1-6 Fluoratome substituierte  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe
- eine  $C_{2-5}$ -Alkenyl- oder  $C_{3-5}$ -Alkenyloxygruppe, wobei der Vinylteil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,
- 30 eine  $C_{2-6}$ -Alkynyl- oder  $C_{3-6}$ -Alkynyloxygruppe, wobei der Ethinylteil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,
- eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte Alkylenimino- oder Alkyleniminoalkylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in einem 6- oder 7-
- 35 gliedrigen Alkyleniminoteil jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder

Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer

- 5 Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,

wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde,

- 10 unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, in der ein oder zwei Kohlenstoff-Atome jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei die vorstehend genannten Arylteile jeweils durch  $R_{11}$  monosubstituiert, durch  $R_{12}$  mono-, di- oder trisubstituiert oder durch  $R_{11}$  monosubstituiert und zusätzlich durch  $R_{12}$  mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder  
15 verschieden sein können, und

- $R_{11}$  eine Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Perfluoralkyl-, Perfluoralkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkylcarbonylamino-, N-  
20 Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Hydroxy-C2-4-alkylamino-, N-Alkyl-(hydroxy-C2-4-alkyl)amino-, Bis-(hydroxy-C2-4-alkyl)amino-, Phenylalkylcarbonylamino-, Phenylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Phenylalkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonylamino-,  
25 Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Dialkylaminosulfonyl-,  $(R_9NR_8)$ -CO-NR<sub>7</sub>- oder  $(R_9NR_8)$ -SO<sub>2</sub>-NR<sub>7</sub>-Gruppe, wobei  $R_7$ ,  $R_8$  und  $R_9$  wie vorstehend definiert sind,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder eine Hydroxyalkylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen

- 30 Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder eine  $R_{10}N$ -Gruppe ersetzt sein kann, wobei  $R_{10}$  wie vorstehend definiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder eine Hydroxyalkylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte

- 35 Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, und

$R_{12}$  eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome darstellen, wobei zwei Reste  $R_{12}$ , sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe oder eine

5 Methylendioxygruppe darstellen können,

sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten,

10 wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Cycloalkylteilen, das an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden ist, an kein weiteres Halogen-, Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden sein kann.

15 Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin

$R_a$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet,

$R_b$  eine Aralkylgruppe, die im Arylteil durch eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,

20 Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Cyano-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe oder ein oder zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder eine oder zwei Hydroxy-, Alkyl- oder Alkoxygruppen, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine

25 Carbonylgruppe oder in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom, durch eine Imino-, N-Aryl-imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein können, substituiert sein kann, und wobei der Alkylen-Teil der vorstehend erwähnten Aralkylgruppen durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann, oder

30

eine gegebenenfalls durch die Reste  $R_1$  bis  $R_3$  substituierte Phenylgruppe,

bedeutet,

35 wobei

- R<sub>1</sub> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,
- eine C<sub>1-2</sub>-Alkyl- oder Hydroxygruppe,
- 5 eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkoxygruppe,
- eine C<sub>2-5</sub>-Alkenylgruppe,
- 10 eine C<sub>2-5</sub>-Alkynylgruppe,
- eine Aryl-, Aryloxy-, Aralkyl-, Aralkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfenyl-, Trifluormethylsulfonyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulfenyl-, Aralkylsulfinyl- oder
- 15 Aralkylsulfonylgruppe,
- eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,
- eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte C<sub>2-4</sub>-Alkyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkoxygruppe,
- 20 eine Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylamino-, N-Alkyl-C<sub>3-6</sub>-cycloalkylamino-, Arylamino-, N-Alkyl-arylamino-, Aralkylamino- oder N-Alkyl-aralkylaminogruppe,
- 25 eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe oder in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom, durch eine Imino-, N-Aryl-imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein können und die Alkyleniminogruppen zusätzlich durch 1-2
- 30 Methylgruppen substituiert sein kann
- eine (Alkylenimino)carbonyl- oder (Alkylenimino)sulfonylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom,
- 35 durch eine Imino-, N-Aryl-imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkyl-sulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Aralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-aralkylcarbonylamino-, Aralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-aralkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, N-Alkyl-trifluormethylsulfonylamino-, Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Arylaminocarbonyl-, N-Alkyl-arylaminocarbonyl-, Aralkylaminocarbonyl-, N-Alkyl-aralkylaminocarbonyl-, N-Hydroxyaminocarbonyl-, N-Hydroxy-alkylaminocarbonyl-, N-Alkoxyaminocarbonyl-, N-Alkoxyalkylaminocarbonyl-, Cyano-, Azido-, N-Cyano-amino- oder N-Cyano-alkylaminogruppe,

eine Sulfo-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Dialkylaminosulfonyl-, Arylaminosulfonyl-, Pyridylaminosulfonyl-, N-Alkyl-arylaminosulfonyl-, Aralkylaminosulfonyl- oder N-Alkyl-aralkylaminosulfonylgruppe, oder

eine durch  $R_4$  substituierte  $C_{1-2}$  Alkylgruppe

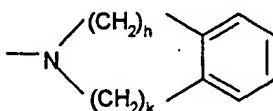
bedeutet, wobei

$R_4$  eine Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Amino-, Alkylamino-, Fluoralkylamino-, Dialkylamino-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Arylcarbonyl-imino-, N-Arylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann, oder durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Amino-, Alkylamino- und Dialkylaminogruppe substituiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte  
(Alkylenimino)carbonylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Ringatomen im  
Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen  
Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein  
Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Imino-, N-Alkyl-imino- oder  
N-Alkylcarbonyl-iminogruppe ersetzt sein kann, oder

eine Gruppe der Formel



in der

h und k, die gleich oder verschieden sein können, die Zahlen 1 bis 2 oder  
h die Zahl 0 und k die Zahl 2 oder 3 bedeuten, wobei zusätzlich der obige Benzoteil  
durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder durch eine Alkyl-,  
Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Carboxy- oder Cyanogruppe und der obige  
gesättigte cyclische Iminoteil durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituiert sein kann,

R<sub>2</sub> ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-2</sub> Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-,  
Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-,  
Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-,  
N-Alkyl-trifluormethylsulfonylamino- oder Cyanogruppe,  
bedeutet, und

R<sub>3</sub> ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-2</sub> Alkyl-, Trifluormethyl- oder Alkoxygruppe,  
eine Gruppe der Struktur



worin der Anknüpfungspunkt ein Kohlenstoff oder ein Stickstoffatom sein kann  
und bis zu drei Kohlenstoffatome durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können und  
der Ring über jedes der Atome durch eine oder zwei Alkyl-, Aryl- oder  
Aralkylreste substituiert sein kann oder



eine Sulfo-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Dialkylaminosulfonyl-, Arylamino-  
sulfonyl-, Pyridylaminosulfonyl-, N-Alkyl-arylamino-  
sulfonyl-, Aralkylaminosulfonyl- oder N-Alkyl-aralkylaminosulfonylgruppe

5 bedeutet

$R_2$  zusammen mit  $R_3$ , sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte

Methylenedioxygruppe, oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen

10 substituierte n- $C_{3-5}$ -Alkylengruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom,  
durch eine Imino-, N-Alkyl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Hydroxy-, Alkyl-,  
Alkoxy-, Trifluormethyl-, Carboxy oder Cyangruppe substituierte 1,3-Butadien-

15 1,4-diylengruppe oder

eine Gruppe der Formel  $-NH-C(=O)-(CH_2)-$  oder  $-NH-C(=O)-(CH_2)_2-$ , die im Alkylenteil  
zusätzlich durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituiert sein können, oder eine Gruppe der  
Formel  $-NH-N=N-$ ,  $-NH-N=CH-$ ,  $-NH-CH=N-$ ,

20  $-O-CH=N-$ ,  $-S-CH=N-$ ,  $-NH-CH=CH-$  und deren Tautomeren, wobei jedes  
Wasserstoffatom durch eine Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe substituiert sein kann, oder  
eine Gruppe der Formel  $-(CH_2)_m-NR_5-(CH_2)_n-$ ,

worin m und n jeweils gleich oder verschieden 1 oder 2 bedeuten, und

$R_5$  für Wasserstoff,  $C_{1-6}$  Alkyl oder  $C_{1-6}$  Fluoralkyl steht, oder

25

$R_a$  zusammen mit  $R_1$ , sofern  $R_1$  in o-Stellung zu dem durch  $R_a$  substituierten Stickstoffatom steht,  
auch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte n- $C_{2-3}$ -Alkylengruppe  
darstellen, und

30  $R_cNR_d$  eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkyl- oder Arylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige  
Alkyleniminogruppe bedeuten, die zusätzlich durch den Rest  $R_6$  substituiert ist, wobei

$R_6$  eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminoalkyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-,  
Dialkylaminocarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Aralkoxy-,

Alkylcarbonyloxy-, Arylcarbonyloxy-, Amino-, Alkylamino-, Hydroxy-C2-4-alkylamino-,  
Dialkylamino-, Cyanamino-, Formylamino-,  
Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-,  
Aralkylsulfenyl-, Aralkylsulfinyl- oder Aralkylsulfonylgruppe,

5

eine Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-  
alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-,  
Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Aralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-  
aralkylcarbonylamino-, Aralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-aralkylsulfonylamino-,  
10 Alkoxy carbonylamino-, N-Alkyl-alkoxy carbonylamino-, Alkoxy carbonylalkylamino-, N-  
(Alkyl)-N-(alkoxy carbonylalkyl)-amino-, Aralkoxy carbonylamino- oder N-Alkyl-  
aralkoxy carbonylaminogruppe,

eine (NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)CONR<sub>7</sub>-Gruppe, in der

15

R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und R<sub>9</sub> ein  
Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Aryl- oder Pyridylgruppe, wobei die Reste R<sub>7</sub>,  
R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> gleich oder verschieden sein können, oder  
R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> zusammen eine n-C<sub>2-4</sub>-Alkylengruppe und R<sub>9</sub> ein Wasserstoffatom oder  
eine Alkyl-, Aryl- oder Pyridylgruppe  
20 darstellen,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte Alkyleniminogruppe mit 5  
bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-  
gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung des  
25 Alkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-,  
Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkylimino-, N-Alkylcarbonyl-imino-,  
N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Arylimino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte  
30 (Alkylenimino)carbonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei  
in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine  
Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine  
Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-  
imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

35

5 eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Hydroxyalkyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonyl-gruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe,

10 eine durch eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkoxycarbonylamino-, N-Alkyl-alkoxycarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Dialkylaminocarbonylalkylamino-, N-(Alkyl)-N-(dialkylaminocarbonylalkyl)-amino-, Dialkylaminoalkoxy-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe  
15 substituierte Alkylgruppe,

20 eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino)alkylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino- oder N-Alkylcarbonyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

25 eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino)carbonylalkylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

30 eine (Carboxyalkyl)oxy-, (Alkoxycarbonylalkyl)oxy-, (Aminocarbonylalkyl)oxy-, (Alkylaminocarbonylalkyl)oxy- oder (Dialkylaminocarbonylalkyl)oxy-gruppe,

35 eine gegebenenfalls jeweils im Aryteile durch ein oder zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder eine oder zwei Nitro-, Alkyl-, Alkoxy- oder Cyanogruppen, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, substituierte 3,4-Dihydro-1H-quinazolin-2-on-3-yl- oder 1H-Benzimidazol-2-on-1-yl-gruppe, darstellt,

bedeutet, oder

$R_cNR_d$  eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die zusätzlich durch den Rest  $R_6$  substituiert sein kann, wobei  
5 in den vorstehend erwähnten Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder  $R_{10}N$ -Gruppe ersetzt ist, bedeutet, wobei

$R_{10}$  ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Hydroxy- $C_{2-4}$ -alkyl-, Amino- $C_{2-4}$ -alkyl-,  
10 Alkylamino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Dialkylamino- $C_{2-4}$ -alkyl-, (Hydroxy- $C_{2-4}$ -alkoxy)- $C_{2-4}$ -alkyl-, Aminocarbonylalkyl-, Alkylaminocarbonylalkyl-, Dialkylaminocarbonylalkyl-, Aryl-, Formyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Arylcarbonyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylcarbonyl-, Aralkylsulfonyl-, Alkoxycarbonyl-, Aralkoxycarbonyl-, Cyano-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,

15 eine Amino-alkylcarbonyl-, Alkylamino-alkylcarbonyl-, Dialkylamino-alkylcarbonylgruppe,

eine durch eine oder zwei Arylgruppen substituierte Methylgruppe, wobei die Arylteile  
20 unabhängig voneinander jeweils durch ein oder zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder eine oder zwei Nitro-, Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 2-, 3- oder 4-Pyridylgruppe,  
25 eine 2-, 4- oder 5-Pyrimidiylgruppe,

eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder eine oder zwei Nitro-, Trifluormethyl-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-,  
30 Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppen substituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylgruppe,

oder eine (Alkylenimino)carbonyl- oder (Alkylenimino)carbonylalkylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-,  
 5 N-Alkylcarbonyl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann, darstellt, oder

$R_cNR_d$  eine in 4-Position durch eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituierte 3-Thiazolidinyl-Gruppe bedeutet, oder

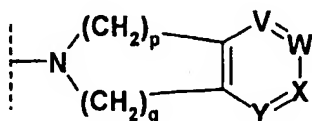
10

$R_cNR_d$  eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte 1-Piperidinyl-gruppe, in der zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei  
 15 Wasserstoffatome sich an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten 1-Piperidinylgruppen zusätzlich durch den Rest  $R_6$ , der wie vorstehend  
 20 erwähnt definiert ist, substituiert sind,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte 1-Pyrrolidinyl- oder 1-Piperidinylgruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine geradkettige C3-6-Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei jeweils eine Methylengruppe in der  
 25 C<sub>3-6</sub>-Alkylenbrücke durch eine  $R_{10}N$ -Gruppe ersetzt ist, wobei  $R_{10}$  wie vorstehend definiert ist, wobei der so gebildete bicyclische Ring gegebenenfalls zusätzlich durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Cyano-, Alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Alkoxy-carbonylamino-, Arylcarbonyl-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

30

eine gegebenenfalls in den Alkylteilen durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte Gruppe der Struktur



worin

p und q, die gleich oder verschieden sein können, unabhängig voneinander die Zahl 1 oder 2 bedeuten, und

5 die Einheit-V=W-X=Y- eine der Gruppen (a) oder (b) bedeutet:

-N=C-C=C- (a),

-C=N-C=C- (b),

wobei eines der verfügbaren Kohlenstoffatom der Gruppen (a) oder (b) durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann  
 10 und die verbleibenden verfügbaren Kohlenstoffatome der Gruppen (a) oder (b) durch ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Arylgruppe substituiert sind,

oder

-V=W- zusammengenommen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Imino-, N-  
 15 Alkyl-imino- oder N-Aryl-imino-Gruppe und -X=Y- eine der Gruppen -N=C- oder -C=N- bedeuten, oder,

sofern n und m nicht gleich sind,

-X=Y- zusammengenommen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Imino-, N-  
 Alkyl-imino- oder N-Aryl-imino-Gruppe und -V=W- eine der Gruppen -N=C- oder -C=N-  
 20 bedeuten,

oder

R<sub>c</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

25 eine Alkylgruppe, die

durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Aralkoxy-, Amino-, Alkylamino-,  
 Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-,  
 N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-,  
 N-Alkyl-trifluormethylsulfonylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,  
 30 Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Cyano- oder durch eine 2-,3- oder 4-  
 Pyridylgruppe mit der Maßgabe, dass die Heteroatome von dem Stickstoffatom der R<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>-  
 Gruppe durch zwei oder mehr Kohlenstoffatome getrennt sind, substituiert ist,

eine C<sub>3-5</sub>-Alkenylgruppe, wobei der Vinylteil nicht mit dem Stickstoffatom der R<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>-Gruppe  
 35 verknüpft sein kann,

eine C<sub>3-5</sub>-Alkynylgruppe, wobei der Ethinylteil nicht mit dem Stickstoffatom der R<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>-Gruppe verknüpft sein kann, und

- 5 R<sub>d</sub> eine C<sub>1-10</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen (a) bis (n) substituiert ist:
- (a) eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-,  
Dialkylaminocarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Aralkoxy-,  
Alkylcarbonylamino-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Naphthylamino-,  
10 Aralkylamino-, Diaralkylamino- oder N-Alkyl-aralkylaminogruppe,
  - (b) eine gegebenenfalls im Arylteil durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder  
eine Nitro-, Trifluormethyl-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-,  
Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-,  
Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppe substituierte Phenylamino- oder  
15 Pyridylaminogruppe,
  - (c) eine durch einen, zwei oder drei Arylreste substituierte Methoxygruppe,
  - (d) eine Carboxyalkylaminocarbonyl-, Alkoxy-carbonylalkylaminocarbonyl-, Amino-  
carbonylalkylaminocarbonyl-, Alkylaminocarbonylalkylaminocarbonyl-,  
Dialkylaminocarbonylalkylaminocarbonyl-, Arylaminocarbonyl-, N-Alkyl-  
20 arylaminocarbonyl-, Aralkylaminocarbonyl-, N-Alkyl-aralkylaminocarbonyl-,
  - (e) eine Gruppe der Formel -C(=NH)NH<sub>2</sub>,
  - (f) eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte  
(Alkylenimino)carbonylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil,  
wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils  
25 eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch  
eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-,  
N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein  
kann,
  - (g) eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige  
30 Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen  
Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein  
Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder R<sub>10</sub>N-Gruppe  
ersetzt sein kann, wobei R<sub>10</sub> wie vorstehend definiert ist, und zusätzlich in den  
vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine zu den

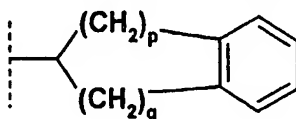
Stickstoffatomen benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

- (h) eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die durch eine Hydroxyalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl- oder Dialkylaminoalkylgruppe substituiert ist,
- (i) eine Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkoxy-alkylcarbonylamino-, Dialkylamino-alkylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Aralkylcarbonylamino-, N-Alkylaralkylcarbonylamino-, Aralkylsulfonylamino-, N-Alkylaralkylsulfonylamino-, Alkoxy-carbonylamino-, N-Alkyl-alkoxy-carbonylamino-, Aralkoxy-carbonylamino- oder N-Alkyl-aralkoxy-carbonylamino-gruppe,
- (j) eine  $(R_9NR_8)$ -CO-NR<sub>7</sub>-Gruppe, wobei R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> wie vorstehend definiert sind,
- (k) eine 2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-gruppe,
- (l) eine Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl- oder Arylsulfonylgruppe,
- (m) eine durch R<sub>6</sub> und gegebenenfalls zusätzlich durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte C<sub>4-7</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei R<sub>6</sub> wie vorstehend definiert ist,
- (n) eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder eine NR<sub>10</sub>-Gruppe ersetzt ist, wobei R<sub>10</sub> wie vorstehend definiert ist,

eine 4-Piperidinyl-methylgruppe, die in 1-Stellung durch R<sub>10</sub> und zusätzlich in der 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert ist, wobei R<sub>10</sub> wie vorstehend definiert ist, und bei der zusätzlich jeweils ein Wasserstoffatom in Position 2 und 6 des Piperidinyl-Gerüsts zusammen durch eine C<sub>2-3</sub>-Alkylenbrücke ersetzt sind,

eine durch eine 3-Hydroxy-1,3-dihydro-indol-2-on-3-yl- oder 2-Aminocarbonyl-1,3-dihydro-isindol-5-yl-gruppe substituierte Methylgruppe,

eine im Arylteil durch eine Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe und gegebenenfalls zusätzlich im Alkylenteil durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte Gruppe der Struktur





wobei p und q, die gleich oder verschieden sein können, die Zahl 0, 1 oder 2 bedeuten, wobei jedoch p und q zusammen mindestens die Zahl 2 ergeben müssen,

eine durch eine Hydroxygruppe und zusätzlich durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-,  
5 Hydroxy-, Alkoxy-, 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny- oder Morpholinogruppe substituierte C<sub>3-6</sub>-Alkylgruppe,

eine durch eine Carboxygruppe und zusätzlich durch eine Amino-, Hydroxy-, Aminocarbonyl- oder Benzyloxycarbonylaminogruppe substituierte C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe,

10

eine C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe, die durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkylsulfenylgruppe substituiert ist, welche in ω-Position durch eine ω-Aminogruppe substituiert ist,

eine C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe, die durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkoxygruppe substituiert ist, welche in ω-Position  
15 durch eine Amino-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert ist,

eine C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe, die durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxygruppe substituiert ist, welche in ω-Position durch eine Amino- oder Hydroxygruppe substituiert ist,

20 eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte C<sub>4-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die zusätzlich durch R<sub>6</sub>, der wie vorstehend definiert ist, substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte C<sub>4-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die zusätzlich durch R<sub>6</sub> substituiert sein kann, wobei in dem Cycloalkylteil eine Methylengruppe durch ein  
25 Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder R<sub>10</sub>N-Gruppe ersetzt ist, wobei R<sub>6</sub> und R<sub>10</sub> wie vorstehend definiert sind,

eine durch eine 3-Hydroxy-1,3-dihydro-indol-2-on-3-yl- oder 2-Aminocarbonyl-1,3-dihydro-isoindol-5-yl-gruppe substituierte Methylgruppe,

30

eine durch eine Arylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei der vorstehend erwähnte Arylteil durch eine Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Aminosulfonyl-, Trifluormethoxy-, Cyano-, Aminoalkyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Nitro-, 2H-Pyridazin-3-on-6-yl-, Hydroxyphenyl-, Hydroxyalkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert ist,

35

eine Aralkylgruppe, die im Arylteil durch eine Alkoxy- oder Hydroxygruppe und zusätzlich durch eine Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Alkoxy- oder Hydroxygruppe substituiert ist,

eine durch eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, 2-Pyrazinyl-, 1H-Pyrrol-2-yl-, 1H-Pyrazol-4-yl-,  
5 , 1H-Pyrazol-5-yl-, 1H-Imidazol-1-yl-, 1H-Imidazol-4-yl-, 1H-Indol-3-yl-, 1H-Benzimidazol-2-yl-  
gruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylteile an den  
verfügbaren Kohlenstoffatomen zusätzlich jeweils durch eine oder zwei Gruppen ausgewählt aus  
Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatomen, Alkyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Trifluormethyl-,  
Trifluormethoxy-, Cyano-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Nitro-, Hydroxy- oder  
10 Alkoxygruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein  
können,

eine durch eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-,  
Dialkylaminocarbonyl-, Aralkylaminocarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Amino-,  
15 Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino- oder Alkoxycarbonylamino-  
substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, die zusätzlich durch eine oder zwei Arylgruppen oder eine  
Heteroarylgruppe substituiert ist, wobei die Heteroarylgruppe eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-  
Pyridyl-, 2-Pyrazinyl-, 1H-Pyrrol-2-yl-, 1H-Pyrazol-4-yl-, 1H-Pyrazol-5-yl-, 1H-Imidazol-1-yl-,  
1H-Imidazol-4-yl-, 1H-Indol-3-yl-, 1H-Benzimidazol-2-yl-  
20 erwählten Aryl- oder Heteroarylteile an den verfügbaren Kohlenstoffatomen zusätzlich jeweils  
durch eine oder zwei Gruppen ausgewählt aus Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatomen, Alkyl-,  
Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Cyano-, Amino-, Alkylamino-,  
Dialkylamino-, Nitro-, Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituiert sein können, wobei die  
Substituenten gleich oder verschieden sein können,

25 eine durch eine Arylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, die im Arylteil durch eine Hydroxy-  
oder Aminogruppe und zusätzlich durch zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, wobei die  
Substituenten gleich oder verschieden sein können, substituiert ist,

30 eine durch eine Carboxy- oder Alkoxycarbonylgruppe substituierte C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe, die  
zusätzlich durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-,  
Alkylcarbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, Alkoxycarbonylamino- oder  
Aralkoxycarbonylamino-  
35 eine 3-Chinuclidinyl- oder 4-Chinuclidinylgruppe,

bedeutet, und

R<sub>e</sub> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome,

5

eine Alkyl-, Alkoxy-, Dialkylamino-, Allyl-, Ethinyl-, Methylsulphenyl-, Methylsulfonyl-, Alkoxymethyl-, Nitro-, Cyano- oder Dialkylaminomethylgruppe

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl-, Ethyl-, Methylsulphenyl- oder Methoxygruppe,

10

eine Alkylenimino- oder Alkylenimino-methyl-gruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in einem 6- oder 7-gliedrigen Alkyleniminoteil jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine N-Alkyl-

15

iminogruppe ersetzt sein kann,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten,

20

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,

wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Cycloalkylenteilen, das an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden ist, an kein weiteres Halogen-, Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden sein kann.

25

30

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, wobei

R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

R<sub>b</sub> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Carboxy-, C<sub>1-2</sub> Alkyl-,

35

C<sub>1-2</sub> Alkoxy-, Cyano- oder Trifluormethylgruppe substituierte Naphthylgruppe,

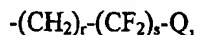
eine gegebenenfalls im Arylteil durch eine Hydroxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe oder ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatome oder  
5 eine oder zwei Alkyl- oder Alkoxygruppen substituierte Benzyl- oder 2-Phenethylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und wobei der Alkylen-Teil der vorstehend erwähnten Aralkylgruppen durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe am Stickstoff substituierte 5- oder 6-  
10 Indazolylgruppe oder eine 1,3-Dihydro-2-oxo-indol-6-ylgruppe oder

eine gegebenenfalls durch die Reste  $R_1$  bis  $R_3$  substituierte Phenylgruppe darstellt, wobei

$R_1$  ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine  $C_{1-2}$  Alkyl-, Trifluormethyl-,  
15 Aminocarbonyl-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Cyano-, Phenylaminocarbonyl-, Benzylaminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl-, Aminosulfonyl-, Methylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl-, Morpholinosulfonyl-, N-Methylpiperazinosulfonyl-, Homopiperazinosulfonyl-, 2,6-Dimethylpiperazin-4-yl-, 2-Aminopyridyl-N-sulfonyl-, Morpholino-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, (N-Methyl-N-methylsulfonyl)amino-, 2-Carboxy-  
20 1-ethyl-, Dimethylamino-1-ethyl- oder Nitrogruppe,

eine Methylgruppe, die durch eine 1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl-, eine Dialkylamino- oder eine Pyrrolidino-, Piperidino-, 2,6-Dimethyl-piperidino-1-yl-, 4-Methoxy-piperidino-1-yl-, Morpholino-, S-Dioxo-thiomorpholino-, Piperazino- oder 4-  
25 Methyl-1-piperazinylgruppe eine Fluoralkylaminogruppe der Formel



worin

$r$  0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 3,

$s$  eine ganze Zahl von 1 bis 3, und

30  $Q$  Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten, substituiert ist,

$R_2$  ein Fluor- oder Chloratom, eine Hydroxy-, Amino- oder Methylgruppe und

35  $R_3$  ein Chloratom, oder

eine Tetrazolyl-, Triazolyl-, Imidazolyl- oder Pyrazolylgruppe,  
 worin der Anknüpfungspunkt ein Kohlenstoffatom oder ein Stickstoffatom ist und  
 an dem Ring ein Wasserstoffatom durch einen Alkylrest ersetzt sein kann, oder  
 eine Aminosulfonyl-, Methylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl-,  
 5 Morpholinosulfonyl-, N-Methylpiperazinosulfonyl-, Homopiperazinosulfonyl-,  
 oder 2-Aminopyridyl-N-sulfonylgruppe,  
 darstellen,

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> zusammengekommen eine Gruppe der Formel

10  $-(CH_2)_m-NR_5-(CH_2)_n-$

worin n und m jeweils unabhängig voneinander 1 oder 2 bedeuten, und  
 R<sub>5</sub> für eine Fluoralkylgruppe der Formel

$-(CH_2)_{r'}-(CF_2)_{s'}-Q'$  steht,

worin

15 r' 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 3,  
 s' eine ganze Zahl von 1 bis 3, und  
 Q' Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

die Gruppe R<sub>6</sub>NR<sub>4</sub>

20 eine durch den Rest R<sub>6</sub> substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe,

wobei R<sub>6</sub> eine Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-,  
 Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkoxy-carbonylalkylamino-, N-  
 (Alkyl)-N-(alkoxy-carbonylalkyl)-amino-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-,  
 25 Arylsulfonyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  
 Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppe,

eine Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-,  
 Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Dialkylaminocarbonylalkylamino-,  
 30 N-(Alkyl)-N-(dialkylaminocarbonylalkyl)-amino-, Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-,  
 Dialkylaminoalkoxy-, Gruppe oder durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe,  
 wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine  
 Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Imino-,  
 N-Alkyl-imino- oder N-Alkylcarbonyl-iminogruppe ersetzt sein kann, substituiert ist,

35

eine Alkyleniminogruppe mit 5 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

5

eine durch eine Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituierte Alkyleniminogruppe mit 5 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil,

10

eine gegebenenfalls jeweils im Aryteilstück durch ein Fluor-, Chlor-, oder Bromatom oder eine Nitro-, Alkyl-, Alkoxy- oder Cyanogruppe substituierte 3,4-Dihydro-1H-quinazolin-2-on-3-yl- oder eine 1H-Benzimidazol-2-on-1-yl-gruppe, darstellt,

15 eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder eine NR<sub>10</sub>-gruppe ersetzt ist,

wobei R<sub>10</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Aralkyl-, Amino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-,  
20 Hydroxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, Alkylcarbonyl-, Aralkoxycarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Arylcarbonyl-, Arylsulfonyl-,

eine (Alkylenimino)carbonylalkylgruppe mit 5 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine  
25 Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine 2-, 3- oder 4-Pyridylgruppe,  
eine 2-, 3- oder 4-Pyrimidylgruppe,

30

eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder eine oder zwei Nitro-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppen substituierte Phenylgruppe, wobei die  
35 Substituenten gleich oder verschieden sein können,

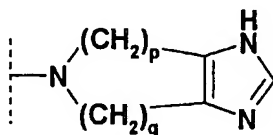
eine 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylgruppe,

5 eine Benzhydrylgruppe, in der unabhängig voneinander jeder Phenylteil jeweils durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder eine Nitro-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxygruppe substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine durch eine Phenylgruppe substituierte 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die zusätzlich durch eine Hydroxy-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl- oder Cyanogruppe substituiert ist oder in der  
10 eine Methylengruppe in 4-Stellung durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

eine in 4-Position durch eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonylgruppe substituierte 3-Thiazolidinyl-Gruppe,

15 eine Gruppe der Struktur



worin p und q, die gleich oder verschieden sein können, unabhängig voneinander die Zahl 1 oder 2 bedeuten, wobei der Imidazoring durch eine oder zwei Alkyl- oder Arylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

20

eine 1-Pyrrolidinyl- oder 1-Piperidinylgruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine geradkettige C<sub>3-5</sub>-Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei jeweils eine Methylengruppe in der C<sub>3-5</sub>-Alkylenbrücke durch eine Imino-, N-Alkyl-imino- oder N-(Aralkyl)imino-Gruppe ersetzt ist, wobei der so gebildete bicyclische Ring gegebenenfalls  
25 zusätzlich durch eine Hydroxygruppe substituiert ist,

eine 1-Piperidinylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aralkoxygruppe substituiert ist und bei der zusätzlich jeweils eines der Wasserstoffatome in Position 2 und 6 des Piperidinyl-Gerüsts zusammen durch eine Ethylenbrücke ersetzt sind,

30

oder

R<sub>c</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine durch eine Phenyl- oder eine 2-,3- oder 4-Pyridylgruppe substituierte Alkylgruppe,

eine durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituierte C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe, und

5

R<sub>d</sub> eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe bedeuten, die durch eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen (a) bis (j) substituiert ist:

- (a) eine Gruppe der Formel -C(=NH)NH<sub>2</sub>,
- 10 (b) eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Carboxymethylaminocarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkylcarbonylamino-, Dialkylaminocarbonyl-, Arylaminocarbonyl-, N-Alkyl-arylaminocarbonyl-, Aralkylaminocarbonyl-, N-Alkyl-aralkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppe,
- (c) eine Hydroxy-, Amino-, Alkoxy-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-,  
15 N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkoxy-carbonylamino-, Alkoxyacetyl-amino-, Dialkylaminoacetyl-amino-, N-Alkyl-alkoxy-carbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylamino-, Naphthylamino-, Aralkylamino-, Diaralkylamino-, N-Alkyl-aralkylamino-, Alkylsulfonylgruppe,
- (d) eine Nitro-2-pyridyl-amino-gruppe,
- 20 (e) eine durch einen, zwei oder drei Arylreste substituierte Methoxygruppe,
- (f) eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Imino-, N-Alkyl-imino-, N-(Hydroxy-C<sub>2-4</sub>-Alkyl)-imino- oder N-(Amino-C<sub>2-4</sub>-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, und zusätzlich in  
25 den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine zu den Stickstoffatomen benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,
- (g) eine durch eine Dialkylaminoalkylgruppe substituierte 1-Piperidinylgruppe,
- (h) eine 2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-gruppe,
- (i) eine 5- bis 7-gliedrige (Alkylenimino)carbonylgruppe, wobei in den vorstehend erwähnten  
30 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann, und
- (j) eine (R<sub>4</sub>R<sub>9</sub>)CONR<sub>7</sub>-Gruppe, in der



R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe oder

5 R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> zusammen eine n-C<sub>2-3</sub>-Alkylengruppe und R<sub>9</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder 4-Pyridylgruppe oder

R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> ein Wasserstoffatom und R<sub>9</sub> eine Aryl-C<sub>1-2</sub>-alkyl- oder Phenylgruppe darstellen,

10 eine in 2, 3-, oder 4-Stellung durch eine Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Aminomethyl-, Hydroxymethyl-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Carboxygruppe substituierte Cyclohexylgruppe,

eine in 4-Stellung durch eine Carboxyalkylgruppe substituierte Cyclohexylgruppe,

15 eine in 2-Stellung durch eine 2-Amino-1-ethylthio-, 2-Hydroxy-1-ethoxy-, 2-(2-Amino-1-ethoxy)-1-ethoxy- oder 2-(2-Hydroxy-1-ethoxy)-1-ethoxy-gruppe substituierte Ethylgruppe,

eine in 3-Stellung durch eine 3-Amino-1-propoxy- oder 2-(3-Amino-1-propoxy)-1-ethoxy-gruppe  
20 substituierte Propylgruppe,

eine durch eine C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppe, wobei der Cycloalkylteil durch eine Hydroxy-, Aminomethyl-, Dimethylaminomethyl-, 2-Carboxyethyl- oder tert.-Butyloxycarbonylaminomethylgruppe substituiert ist oder wobei im Cycloalkylteil eine  
25 Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom, eine N-Alkyl-imino- oder N-(2-Dialkylaminoacetyl)iminogruppe ersetzt ist,

eine 4-Piperidiny-methylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Alkyl- oder Aralkylgruppe und zusätzlich in der 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert ist und bei der zusätzlich  
30 jeweils ein Wasserstoffatom in Position 2 und 6 des Piperidiny-Gerüsts zusammen durch eine Ethylenbrücke ersetzt sind,

eine 3-Pyrrolidiny- oder eine 3- oder 4-Piperidinygruppe, die jeweils in 1-Stellung durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylsulfonylgruppe substituiert ist,

eine 4-Piperidinygruppe, die in 1-Stellung durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe und zusätzlich in 4-Position durch eine Carboxygruppe substituiert ist,

eine Aralkylgruppe, die im Arylteil durch eine Hydroxy-, Aminosulfonyl-, Carboxy-, Nitro-,  
5 Amino-, Aminomethyl-, 2-Amino-1-ethyl-, Alkoxy-carbonyl-, 4-Hydroxyphenyl- oder 2H-pyridazin-3-on-6-yl-gruppe substituiert ist,

eine durch eine 3-Hydroxy-1,3-dihydro-indol-2-on-3-yl- oder 2-Aminocarbonyl-1,3-dihydro-isoindol-5-yl-gruppe substituierte Methylgruppe,

10

eine im Arylteil durch eine 3-Carboxy-1-propylgruppe substituierte 2-Indanylgruppe,

eine durch eine 1H-2-Benzimidazolyl- oder 4-Amino-3,5-dichlorphenylgruppe substituierte Alkylgruppe,

15

eine Aralkylgruppe, die im Alkylteil durch eine Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Aralkylaminocarbonyl-, Carboxy- oder Cyanogruppe substituiert ist und gegebenenfalls zusätzlich im Arylteil durch ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatome oder eine oder zwei Hydroxy- oder Alkoxygruppen  
20 substituiert ist, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine durch eine Carboxygruppe und zusätzlich zwei Phenylgruppen substituierte Alkylgruppe,

eine durch eine Carboxygruppe und zusätzlich durch eine Hydroxy-, Aminocarbonyl-, 1H-  
25 Imidazol-4-yl- oder Benzyloxycarbonylaminogruppe substituierte C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe,

eine durch eine Alkoxy-carbonylgruppe und zusätzlich durch eine Pyridylgruppe substituierte Alkylgruppe,

30 eine durch eine Hydroxygruppe und zusätzlich durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Hydroxy-, Alkoxy-, 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny- oder Morpholinogruppe substituierte C<sub>3-6</sub>-Alkylgruppe,

eine Aralkylgruppe, die im Arylteil durch eine Alkoxy- und zusätzlich durch eine Carboxy- oder  
35 Hydroxygruppe substituiert ist,

- eine durch eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, 2-Pyrazinyl-, 3-Chlor-5-trifluormethyl-2-pyridyl-, 1-Methyl-1*H*-pyrrol-2-yl-, 1*H*-Pyrazol-4-yl-, 4-Ethoxycarbonyl-1*H*-pyrazol-5-yl-, 1*H*-Imidazol-1-yl-, 1*H*-Imidazol-4-yl-, 1*H*-Indol-3-yl-, 6-Methoxy-1*H*-benzimidazol-2-yl-gruppe  
5 substituierte Alkylgruppe,
- eine in 5-Stellung durch eine Alkoxycarbonylgruppe substituierte 1-Pentylgruppe, die zusätzlich in 5-Stellung durch eine Amino-, Alkylcarbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, Alkoxycarbonylamino- oder Aralkoxycarbonylamino-gruppe substituiert ist,  
10  $R_e$  ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome,
- eine Alkyl-, Alkoxy-, Dimethylamino-, Allyl-, Ethinyl-, Trifluormethyl-, Methyl difluormethylen-, Methylsulfenyl-, Trifluormethylsulfenyl-, Methylsulfonyl-, Methoxymethyl-, Nitro-, Cyano- oder  
15 Dimethylaminomethylgruppe,
- wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten,
- 20 gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,
- wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten  
25 Alkyl-, Alkylen- oder Cycloalkylteilen, das an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden ist, an kein weiteres Halogen-, Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden sein kann.
- 30 Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I, wobei  
 $R_a$  ein Wasserstoffatom bedeutet,  
 $R_b$  eine 1-Naphthylgruppe oder eine gegebenenfalls in 5 Position durch eine Carboxy-Gruppe  
35 substituierte 2-Naphthylgruppe,

eine gegebenenfalls in 2-Position des Phenylteils durch ein Chlor- oder Bromatom substituierte Benzylgruppe,

- 5 eine 1,3-Dihydro-2-oxo-indol-6-ylgruppe, Benzotriazol-5-yl-, Benzimidazol-5-yl, Indazol-5-yl- oder Indazol-6-yl-

- eine gegebenenfalls in 4-Position des Phenylteils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Cyano-, Propyl-2-sulfonyl-, Aminosulfonyl-, Methylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl-,  
 10 Morpholinosulfonyl-, N-Methylpiperazinosulfonyl-, Homopiperazinosulfonyl-, 2,6-Dimethylpiperazin-4-yl-, 2-Aminopyridyl-N-sulfonyl-, Carboxy-, Piperidinomethyl-, 1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl-methyl-, 2-Carboxy-1-ethyl-, Phenylaminocarbonyl-, Benzylaminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, Methoxycarbonyl-, (N-Methyl-N-methylsulfonyl)amino-, Diethylaminomethyl-, 3-Diethylamino-1-propyloxy-, Morpholino-, 4-  
 15 Methyl-1-piperazinyl-, 2-H-Tetrazol-5-yl-, 1-H-Imidazol-4-yl, oder Nitrogruppe substituierte Phenylgruppe,

eine in 3-Position des Phenylteils durch ein Chlor- oder Bromatom, eine Cyano-, Aminocarbonyl-, Carboxy-, Ethoxycarbonyl-, oder Nitrogruppe oder durch eine Gruppe der Formel

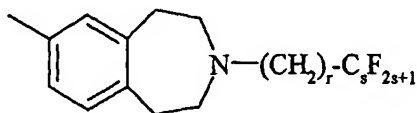


worin r 1 oder 2 und s 1, 2 oder 3 bedeutet,

substituierte Phenylgruppe,

- eine 3,4-Dichlorphenyl-, 3,5-Dichlorphenyl-, 4-Amino-3,5-dichlorphenyl-, 3-Chlor-4-fluorphenyl-,  
 25 , 4-Chlor-3-methylphenyl-, 4-Chlor-3-trifluormethylphenyl-, 4-Brom-3-chlorphenyl- oder 3-Hydroxy-4-methylphenylgruppe, oder

eine Gruppe der Formel



- 30 worin r 1 oder 2 und s 1, 2 oder 3 bedeutet,

die Gruppe R<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>

eine in 2-Stellung durch eine Hydroxymethyl-, 1-Pyrrolidinylmethyl- oder 2-Ethoxycarbonyl-1-ethyl-gruppe substituierte 1-Pyrrolidinylgruppe,

eine in 3-Stellung durch eine Amino-, Acetylamino-, N-Methyl-acetylamino oder Tertiärbutyloxycarbonylamino substituierte 1-Pyrrolidinygruppe, eine 4-Carboxy-3-thiazolidinyl-, eine 7-Methyl-2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-yl- oder eine 5-Hydroxy-2-methyl-2,8-diaza-spiro[5.5]undec-8-yl-Gruppe,

5

eine Morpholino- oder S-Oxido-thiomorpholinogruppe

eine in 2-Stellung durch eine Ethoxycarbonyl-, Hydroxymethyl-, 3-Hydroxypropyl-, 3-Diethylamino-1-propyl- oder 2-(2-Diethylaminoethoxy)-1-ethyl-gruppe substituierte 1-

10 Piperidinygruppe,

eine in 3-Stellung durch eine Hydroxy-, Hydroxymethyl-, 3-Diethylamino-1-propyl-, Aminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Carboxy-, 1-Pyrrolidinylmethyl-, 4-(1-Pyrrolidinyl)-1-butyl-, Methoxycarbonylmethyl- oder Acetylaminomethylgruppe substituierte 1-

15 Piperidinygruppe,

eine in 4-Stellung durch eine Ethoxycarbonyl-, 3-Hydroxypropyl-, Hydroxy-, Aminomethyl-, 2-(2-Diethylaminoethoxy)-1-ethyl-, 2-Carboxy-1-ethyl-, N-(2-Methoxycarbonyl-1-ethyl)-N-methyl-amino-, 2-(N-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-N-methyl-amino)-1-ethyl, N-Acetyl-N-methyl-aminomethyl-, 8-Methoxy-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-on-3-yl-, 1-Piperidiny-, 3-Hydroxy-1-piperidiny- oder 4-Ethoxycarbonyl-1-piperidinygruppe substituierte 1-Piperidinygruppe,

20

eine 3,5-Dimethyl-1-piperaziny-, 1,4,6,7-Tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl-, 2-Methyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl-, 1,4,5,6,7,8-Hexahydro-imidazo[4,5-d]azepin-6-yl-, 2-Methyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-imidazo[4,5-d]azepin-6-yl-, 3-Phenyl-azepan-4-on-1-yl- oder 4-Carboxy-4-phenyl-1-piperidinygruppe,

25

eine 1-Piperazinygruppe, die in 4-Stellung gegebenenfalls durch eine Methyl-, Acetyl-, Benzyloxycarbonyl-, 2-Pyridyl-, 2-Pyrimidinyl-, 2-Nitrophenyl-, 3-Methoxyphenyl-, 4-Cyanophenyl-, 3,4-Dimethoxyphenyl-, 4-[Bis-(4-methoxy-phenyl)]-methyl-, 8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Morpholinocarbonylmethyl-, 2-Amino-1-ethyl- oder 3-Hydroxy-1-propylgruppe substituiert ist,

30

eine 1-Homopiperazinygruppe, die in 4-Stellung gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituiert ist,

35

eine 3-Hydroxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylgruppe,

bedeutet, oder

5

$R_c$  ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Ethyl-, 2-Methoxyethyl-, 2-Hydroxyethyl-, i-Propyl, n-Propyl-, n-Butyl-, Benzyl- oder 3-Pyridylmethylgruppe bedeutet, und

$R_d$  eine durch eine Gruppe der Formel  $-C(=NH)NH_2$  oder eine Cyano-, Carboxyl-,

- 10 Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Carboxymethylaminocarbonyl-, 1-Hydroxy-1-cyclohexyl-, Aminomethylcyclohexyl-, 3-Hydroxy-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, 3-Hydroxy-1,3-dihydro-indol-2-on-3-yl-, 2-Aminocarbonyl-1,3-dihydro-isoindol-5-yl-, 2-Tetrahydrofuryl-, 1-Ethyl-2-pyrrolidinyl-, 1H-Imidazol-4-yl-, 1-Methyl-4-piperidinyl-, 1-(2-Dimethylaminoacetyl)-4-piperidinyl-, 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, 2-Pyrazinyl-, 3-Chlor-5-trifluormethyl-2-pyridyl-,  
15 4-Ethoxycarbonyl-1H-pyrazol-5-yl-, 2-Carboxyphenyl-, 3-Carboxyphenyl-, 2-Hydroxyphenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 2-Nitrophenyl-, 3-Nitrophenyl-, 4-Nitrophenyl-, 3-Aminophenyl-, 4-Aminophenyl-, 4-(Aminosulfonyl)phenyl-, 4'-Hydroxybiphenyl-, 4-(Aminomethyl)phenyl- oder 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl-gruppe substituierte Methylgruppe,

- 20 eine durch eine Carboxygruppe substituierte  $C_{2-5}$ -Alkylgruppe,

eine durch eine Hydroxy-, Acetylamino-, Amino- oder Dimethylaminogruppe substituierte  $C_{2-5}$ -Alkylgruppe, mit der Maßgabe, dass die Heteroatome der vorstehend genannten Substituenten von dem Stickstoffatom der  $R_cNR_d$ -Gruppe durch mindestens zwei Kohlenstoffatome getrennt sind,

25

eine im Methylenteil durch eine Carboxy- oder Cyanogruppe substituierte Benzylgruppe,

eine durch eine Carboxygruppe und eine 4-Hydroxyphenylgruppe substituierte Methylgruppe,

- 30 eine in 1-Stellung durch eine Methoxycarbonyl- oder eine 1H-Benzimidazol-2-ylgruppe substituierte Ethylgruppe,

eine in 2-Stellung durch eine Methoxy-, Diphenylmethoxy-, Methylthio-, Methylamino-, Diethylamino-, Diisopropylamino-, Acetylamino-, N-Methylacetylamino-, 2-

- 35 Methoxyacetylamino-, 2-Dimethylaminoacetylamino-, Isopropylcarbonylamino-, 2-Methyl-

propylcarbonylamino-, Phenyl-acetylamino-, *tert.*-Butyloxycarbonylamino-,  
Methylsulfonylamino-, Benzoylamino-, Phenylamino-, 1-Naphthylamino-, 4-Nitro-2-pyridyl-  
amino-, Cyano-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-,  
Dimethylaminocarbonyl-, 2-Hydroxy-1-ethoxy-, 2-(2-Amino-1-ethoxy)-1-ethoxy-, 2-(2-Hydroxy-  
5 1-ethoxy)-1-ethoxy-, 2-Amino-1-ethylthio-, 1-Methyl-2-pyrrolidinyl-, 1-Pyrrolidinyl-, 2-Oxo-  
pyrrolidin-1-yl-, 1-Piperidinyl-, 2-Oxo-piperidin-1-yl-, Morpholino-, 4-(2-Hydroxyethyl)-1-  
piperazinyl-, 2-(2-Dimethylaminoethyl)-1-piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinocarbonyl-, 3-  
Carboxy-2-methoxy-phenyl-, 2-Hydroxyphenyl-, 3-Hydroxyphenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 4-  
(Aminosulfonyl)phenyl-, 4-Nitrophenyl-, 3-Methoxycarbonylphenyl-, 2-(2-Amino-1-  
10 ethyl)phenyl-, 4-Pyridyl-, 1*H*-Imidazol-1-yl-, 1*H*-Imidazol-4-yl-, 1*H*-Pyrazol-4-yl-, 1-Methyl-1*H*-  
pyrrol-2-yl-, 1*H*-Indol-3-yl-, 6-Methoxy-1*H*-benzimidazol-2-yl-, 4-(2*H*-pyridazin-3-on-6-yl)-  
phenyl- oder Imidazolidin-2-on-1-ylgruppe substituierte Ethylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Carboxygruppe und in 2-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxy-,  
15 Aminocarbonyl-, 2-Chlorphenyl-, 4-Chlorphenyl-, 1*H*-Imidazol-4-yl- oder 4-  
Hydroxyphenylgruppe substituierte Ethylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Aminocarbonylgruppe und in 2-Stellung zusätzlich durch eine 4-  
Methoxyphenylgruppe substituierte Ethylgruppe,

20

eine in 1-Stellung durch eine 4-Phenyl-1-butylaminocarbonylgruppe und in 2-Stellung zusätzlich  
durch eine Phenylgruppe substituierte Ethylgruppe,

eine in 2-Stellung durch eine Hydroxygruppe und in 2-Stellung zusätzlich durch eine Phenyl-, 3-  
25 Hydroxyphenyl-, 4-Hydroxyphenyl- oder 4-Hydroxy-3-methoxyphenylgruppe substituierte  
Ethylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Phenylgruppe und in 2-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxy- oder  
Carboxygruppe substituierte Ethylgruppe,

30

eine in 1-Stellung durch eine 3-Pyridylgruppe und in 2-Stellung zusätzlich durch eine  
Ethoxycarbonylgruppe substituierte Ethylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Carboxygruppe und in 2-Stellung zusätzlich durch zwei  
35 Phenylgruppen substituierte Ethylgruppe,

eine in 2-Stellung durch eine Hydroxygruppe und in 3-Stellung zusätzlich durch eine Amino-, Hydroxy- oder Morpholinogruppe substituierte n-Propylgruppe,

- 5 eine in 3-Stellung durch eine Methoxy-, Isopropylamino-, Methylamino-, Diethylamino-, Dibenzylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, Morpholino-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, -tert.-Butyloxycarbonylamino-, 2-Oxo-1-pyrrolidinyl-, 2-Oxo-piperidin-1-yl-, Ethoxycarbonyl-, 4-Pyridyl-, 4-Amino-3,5-dichlorphenyl-, 3-Amino-1-propoxy-, 2-(3-Amino-1-propoxy)-1-ethoxy-, 1*H*-Imidazol-1-yl-, 2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-, 4-(3-Amino-1-propyl)-1-piperazinyl-  
10 oder 2-Diethylaminomethyl-1-piperidinyl-gruppe substituierte n-Propylgruppe,

eine in 4-Stellung durch 4-Hydroxyphenylgruppe substituierte n-Butylgruppe,

- eine in 4-Stellung durch eine Dimethylaminogruppe und in 2-Stellung zusätzlich durch eine  
15 Phenylgruppe substituierte n-Butylgruppe,

eine in 3-Position durch eine Phenylaminocarbonylamino- oder eine 1-(4-Pyridyl)-3-imidazolin-2-on-3-yl substituierte 2-Methyl-2-butylgruppe,

- 20 eine in 1-Stellung durch eine Carboxygruppe und zusätzlich in 5-Stellung durch eine Benzyloxycarbonylaminogruppe substituierte n-Pentylgruppe,

eine in 5-Stellung durch eine Methoxycarbonylgruppe und in 5-Stellung zusätzlich durch eine Acetylaminogruppe substituierte 1-Pentylgruppe,

- 25 eine in 6-Stellung durch eine Hydroxy-, Amino-, tert.-Butyloxycarbonylamino- oder N-Methyl-N-phenethylaminogruppe substituierte n-Hexylgruppe,

- eine in 2-Stellung durch eine Hydroxy-, Amino-, Dimethylamino- oder Hydroxymethyl-gruppe  
30 substituierte Cyclohexylgruppe

eine in 3-Stellung durch eine Amino- oder Carboxygruppe substituierte Cyclohexylgruppe

- eine in 4-Stellung durch eine Hydroxy-, Amino-, Carboxy-, 2-Carboxyethyl-, 3-Carboxypropyl-,  
35 Methoxycarbonyl- oder Dimethylaminogruppe substituierte Cyclohexylgruppe,



eine in 3-Stellung des Cyclohexylteils durch eine Aminomethyl- oder eine tert.-Butyloxycarbonylaminomethylgruppe substituierte Cyclohexylmethylgruppe,

- 5 eine in 4-Stellung des Cyclohexylteils durch eine Aminomethyl-, Dimethylaminomethyl- oder 2-Carboxyethylgruppe substituierte Cyclohexylmethylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Methyl-, Benzyl- oder Phenylsulfonylgruppe substituierte 4-Piperidinygruppe,

10

eine 1-Methyl-4-carboxy-4-piperidinygruppe,

eine 1-Ethyl-3-piperidiny-, 1-Benzyl-3-pyrrolidiny- oder 5-(3-Carboxy-1-propyl)-indan-2-yl)-gruppe,

15

bedeutet, und

R<sub>c</sub> ein Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl-, Ethyl-, Ethinyl-, Trifluormethyl-, Methylsulfenyl-, Trifluormethylsulfenyl-, Cyano- oder Nitrogruppe bedeutet,

20

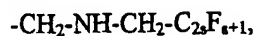
gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

- 25 Am meisten bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin R<sub>a</sub> Wasserstoff bedeutet.

Insbesondere bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, worin:

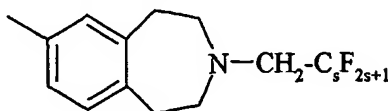
- R<sub>b</sub> eine gegebenenfalls in 4-Position des Phenylteils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine  
30 Cyano-, Propyl-2-sulfonyl-, Aminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl-, Carboxy-,  
Piperidinomethyl-, 1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl-methyl-, 2-Carboxy-1-ethyl-,  
Phenylaminocarbonyl-, Benzylaminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-,  
Methoxycarbonyl-, (N-Methyl-N-methylsulfonyl)amino-, Diethylaminomethyl-, 3-Diethylamino-  
1-propyloxy-, Morpholino-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 2-H-Tetrazolo-5-yl-, 1-H-Imidazol-4-yl,  
35 oder Nitrogruppe substituierte Phenylgruppe, oder eine in 3-Position des Phenylteils durch ein

Chlor- oder Bromatom, eine Cyano-, Aminocarbonyl-, Carboxy-, Ethoxycarbonyl-, oder Nitrogruppe oder eine Gruppe der Formel



worin s 1 oder 2 bedeutet,

- 5 substituierte Phenylgruppe, oder eine 3,4-Dichlorphenyl-, 3,5-Dichlorphenyl-, 4-Amino-3,5-dichlorphenyl-, 3-Chlor-4-fluorphenyl-, 4-Chlor-3-methylphenyl-, 4-Chlor-3-trifluormethylphenyl-, 4-Brom-3-chlorphenyl-, 3-Hydroxy-4-methylphenylgruppe, Benzotriazol-5-yl-, Benzimidazol-5-yl, Indazol-5-yl- oder Indazol-6-yl- oder eine Gruppe der Formel



- 10 worin s 1 oder 2 bedeutet,  
bedeutet.

Am allermeisten bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, worin  $R_e$  eine Trifluormethyl-, Ethyl-, Ethinyl- oder Nitrogruppe, insbesondere Trifluormethyl oder Nitrogruppe bedeutet.

15

Die besten Resultate werden mit Verbindungen der Formel I erzielt, worin:  
die Gruppe  $R_eNR_d$

ausgewählt ist aus den folgenden Gruppen:

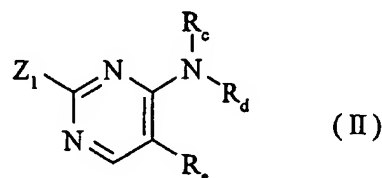
- 2-Amino-1-ethylamino, 2-Acetylamino-ethylamino, 2-Aminocarbonyl-1-ethylamino, 2-Methoxy-  
1-ethylamino, 2-Morpholino-1-ethylamino, 3-Aminopropyl-amino, 1-Carboxy-2-propylamino, 4-  
20 Aminobutylamino, 5-Hydroxy-1-pentylamino, 3-(3-Aminopropoxy-1-propylamino, 2-(3-Hydroxyphenyl)-1-ethyl-amino, 2-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-1-ethylamino, 2-(2-(2-Amino-1-ethyl)-phenyl)-1-ethyl-amino, 4-Hydroxy-cyclohexylamino, 3-Amino-cyclohexylamino, 4-Aminomethyl-cyclohexylmethylamino, 4-Dimethylamino-cyclohexylamino,  
25 1-Methyl-piperidin-4-yl-methylamino, N-(4-Methyl-piperidin-4-yl)-N-methyl-amino, 3-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)-propyl-1-amino, 1,4,6,7-Tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl, 2-Hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl, 4-Aminomethyl-piperidin-1-yl, 3-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl, 3-Acetylaminomethyl-piperidin-1-yl, 4-(N-Acetyl-N-methyl-aminomethyl)-piperidin-1-yl, 3-(4-(Pyrrolidin-1-yl)butyl)-piperidin-1-yl, 3-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-propylamino, 7-  
30 Methyl-2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-yl.

Weiterhin Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen der Formel I.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I zur Verwendung als Arzneimittel.

- 5 Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, wobei

a. eine Verbindung der allgemeine Formel



in der

- 10  $\text{R}_c$  bis  $\text{R}_e$  wie voranstehend erwähnt definiert sind und  
 $\text{Z}_1$  eine Austrittsgruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

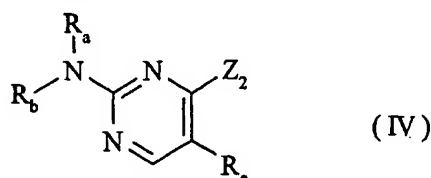


worin

$\text{R}_a$  und  $\text{R}_b$  wie voranstehend erwähnt definiert sind, umgesetzt wird; oder

15

b. eine Verbindung der allgemeine Formel IV



in der

$\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$  und  $\text{R}_e$ , wie voranstehend erwähnt definiert sind, und

- 20  $\text{Z}_2$  eine Austrittsgruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



worin

$\text{R}_c$  und  $\text{R}_d$  wie voranstehend erwähnt definiert sind, umgesetzt wird.

- 25 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenenfalls in

- Gegenwart einer anorganischen Base, z.B. Natriumcarbonat oder Kaliumhydroxid, oder einer tertiären organischen Base, z.B. Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Pyridin, wobei letztere gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie eines Kupfersalzes, eines entsprechenden Amin-hydro-
- 5 halogenids oder Alkalihalogenids bei Temperaturen zwischen 0 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß der eingesetzten Verbindung der Formeln III bzw. V durchgeführt werden.
- 10 Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.
- 15 So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf
- 20 Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.
- 25 Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf
- 30 Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt

beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Gruppe wie eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der Formeln II bis V sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Proliferation von Zellen, insbesondere von Endothelzellen.

Weiterhin Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung eines Medikamentes zur Therapie und zur Vorbeugung von Krankheiten, die durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind, sowie pharmazeutische Zusammensetzungen, welche durch einen Gehalt einer oder mehrer Verbindungen der Formel I gekennzeichnet sind.

30

Im Folgenden werden exemplarische Vorgehensweisen zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen detaillierter beschrieben. Die nachfolgenden Synthesebeispiele dienen ausschließlich einer detaillierteren Erläuterung, ohne den Gegenstand der Erfindung auf selbige zu beschränken.

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Die folgenden Ausgangsverbindungen können entsprechend der jeweils angegebenen

- 5 Literaturstelle hergestellt werden:
- Synthese von 2-Chlor-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin: Takahashi et al., Chem. Pharm. Bull. (1958) 334
- Synthese von 2,4-Dichlor-5-trifluormethylsulfanyl-pyrimidin: Haas, A.; Lieb, M.; J. Heterocycl. Chem. (1986) 1079-1084;
- 10 2,4-Dichlor-5-methylsulfanyl-pyrimidin:
- a) Ishikawa, Katsutoshi et al.; Preparation and fungicidal activity of halothiopyrimidines. JP 62 053973
- b) Maggiali, C. et al., Farmaco, Ed. Sci. (1988), 43(3), 277-91.
- 15 Synthese von 2,4-Dichlor-5-trifluormethyl-pyrimidin: Shen; Lewis; Ruyle; J. Org. Chem. 30 (1965) 835
- Synthese von 2,4-Dichlor-5-nitro-pyrimidin: Albert et al.; J.Chem.Soc. (1951) 474
- 20 Synthese von 4,5,6,7-tetrahydro-1(3)H-imidazo[4,5-c]pyridin: Dale; Dudley; J. Pharmacol. exper. Therap.; 18; 106; Chem. Zentralbl.; GE; 93; I; 1922; 770. Lit 2: Fraenkel; Zeimer; Biochem.Z.; 110; 1920; 238.
- Synthese von(N-(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-N-methyl-amin: US Patent US 2,152,960.
- 25
- HPLC-Methoden  
Methode A: Die HPLC/MS-Daten wurden mit einer HP-1100-MSD-Anlage erstellt.
- Als mobile Phase wurde eingesetzt:
- A: Wasser mit 0,1% Ameisensäure
- 30 B: Acetonitril mit 0,1% Ameisensäure
- | Zeit in min | %A | %B | Flussrate in ml/min |
|-------------|----|----|---------------------|
| 0,0         | 95 | 5  | 0,4                 |
| 0,5         | 95 | 5  | 0,4                 |
| 5,5         | 5  | 95 | 0,4                 |
| 35 8,5      | 5  | 95 | 0,4                 |
| 9,5         | 95 | 5  | 0,4                 |

Als stationäre Phase diente eine Säule Waters X-Terra™ MS C<sub>18</sub> 2,5µm, 2,1mm x 50mm  
(Säulentemperatur: konstant bei 30°C (+/-0,5°C))

Die UV-Detektion erfolgte bei zwei Wellenlängen: Signal A bei 230nm (+/-2nm), Signal B bei 254nm (+/-2nm).

- 5 Bereich der massenspektrometrischen Detektion: m/z 100 bis m/z 1000

Methode B:

ThermoFinnigan LCQ Deca, Surveyor-HPLC

Als mobile Phase wurde eingesetzt:

- 10 A: Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure

B: Acetonitril mit 0,1% Trifluoressigsäure

	Zeit in min	%A	%B	Flussrate in ml/min
	0,0	95	5	0,5
15	4,5	2	98	0,5
	5,5	2	98	0,5
	5,6	95	5	0,5
	7,0	95	5	0,5

- 20 Als stationäre Phase diente eine Säule Waters X-Terra™ MS C<sub>18</sub> 2,5µm, 2,1mm x 50mm  
(Säulentemperatur: konstant bei 40°C)

Die Diodenarraydetektion erfolgte im Wellenlängenbereich 210-500 nm

Bereich der massenspektrometrischen Detektion: m/z 150 bis m/z 1500

25

Methode C:

Analog Methode B mit dem Gradienten:

	Zeit in min	%A	%B	Flussrate in ml/min
	0,0	95	5	0,6
30	4,0	5	95	0,6
	6,0	5	95	0,6
	8,0	95	5	0,6
	1 min post run	95	5	0,6

- 35 Methode D:

Analog Methode B mit dem Gradienten:

	Zeit in min	%A	%B	Flussrate in ml/min
	0,0	95	5	0,4
	5,5	5	95	0,4
	9,5	5	95	0,4
5	3min post run	95	5	0,4

**Methode E:**

Analog Methode B mit dem Gradienten:

	Zeit in min	%A	%B	Flussrate in ml/min
10	0,0	90	10	0,7
	4,0	5	95	0,7
	4,5	5	95	0,7
	6,0	90	10	0,7

15 **Methode F:**

Als mobile Phase wurde eingesetzt:

A: Wasser mit 0.1 % Ameisensäure

B: Acetonitril mit 0.1 % Ameisensäure

20	Zeit in min	%A	%B	Flussrate in ml/min
	0,5	95	5	1,5
	5,0	0	100	1,5

Als stationäre Phase diente eine Säule Develosil RPAqueous 4.6x50mm

25 Die UV-Detektion erfolgte bei 254 nm

**Methode G:**

Analog Methode F mit dem Gradienten:

	Zeit in min	%A	%B	Flussrate in ml/min
30	0,5	90	10	1,5
	5,0	0	100	1,5

**Methode H:**

Analog Methode F mit dem Gradienten:

35	Zeit in min	%A	%B	Flussrate in ml/min
	0,5	80	20	1,5



5,0	0	100	1,5
-----	---	-----	-----

Methode I:

Analog Methode F mit dem Gradienten:

5	Zeit in min	%A	%B	Flussrate in ml/min
	0,5	70	30	1,5
	5,0	0	100	1,5

Methode J:

10 Analog Methode F mit dem Gradienten:

	Zeit in min	%A	%B	Flussrate in ml/min
	0,5	95	5	1,5
	4,5	70	30	1,5
	5,0	0	100	1,5

15

Methode K:

Analog Methode F mit dem Gradienten:

	Zeit in min	%A	%B	Flussrate in ml/min
	0,5	60	40	1,5
20	5,0	0	100	1,5

Methode L:

Analog Methode F mit dem Gradienten:

	Zeit in min	%A	%B	Flussrate in ml/min
25	0,5	40	60	1,5
	5,0	0	100	1,5

Methode M:

Analog Methode F mit dem Gradienten:

30	Zeit in min	%A	%B	Flussrate in ml/min
	0,5	30	70	1,5
	5,0	0	100	1,5

Beispiel I2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin

Zu 3,00 g 2-Chlor-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin in 40 ml Toluol werden bei Raumtemperatur 2,47 g 3,4-Dichloranilin in 12 ml Ethanol zugegeben. Es wird 16 Stunden nachgerührt, der

- 5 Feststoff wird abgesaugt, zweimal mit je 30 ml Toluol und dann einmal mit 30 ml Ethanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 2.86 g (60 % der Theorie), Smp: 240-242°C

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

10

(1) 2-(4-Amino-3,5-dichlorphenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin

(2) 2-(4-Aminosulfonyl-phenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin

15

(3) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin

Schmelzpunkt: 224-226°C

(4) 2-(4-Carboxyphenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin

20

(5) 2-(3-Chlor-4-fluor-phenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin

(6) 2-(3-Aminocarbonyl-phenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin

(7) 2-(4-Phenylaminocarbonyl-phenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin

25

(8) 2-(4-Nitro-phenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin

(9) 2-(4-Cyano-phenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin

30

(10) 2-(3-Brom-phenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin

(11) 2-(4-Brom-phenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin

(12) 2-(3-Nitro-phenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin

35

- (13) 2-(4-(2-Carboxy-1-ethyl)phenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin
- (14) 2-(4-Aminocarbonyl-phenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin
- 5 (15) 2-(4-Chlor-3-methyl-phenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin
- (16) 2-(4-Methoxycarbonyl-phenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin
- (17) 2-(3-Cyano-phenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin
- 10 (18) 2-(4-Benzylaminocarbonyl-phenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin
- (19) 2-(4-Fluor-phenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin
- 15 (20) 2-(Benzylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin
- (21) 2-(2-Chlorbenzylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin
- (22) 2-(3-Carboxyphenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin
- 20 (23) 2-(3-Ethoxycarbonyl-phenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin

### Beispiel II

#### 25 2-Chlor-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

Zu 3,91 g 2,4-Dichlor-5-trifluormethyl-pyrimidin in 20 ml Dioxan werden bei Raumtemperatur 1,84 g 2-Acetylamino-ethylamin in 10 ml Dioxan gelöst zugegeben. Dann gibt man 3,7 ml 5 M Kaliumcarbonat-Lösung hinzu und rührt drei Tage bei Raumtemperatur. Dann wird über Alox B filtriert und mit Dioxan nachgewaschen. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand durch

30 Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan : Essigsäureethylester : Methanol (5:4:1) getrennt.

Ausbeute: 2.30 g (45 % der Theorie)

Smp: 185°C

35 Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 2-Chlor-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin Hergestellt aus 2,4-Dichlor-5-nitro-pyrimidin in Gegenwart von 2N Natronlauge.
- (2) 2-Chlor-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-methylsulfanyl-pyrimidin  
5 Hergestellt aus 2,4-Dichlor-5-methylsulfanyl-pyrimidin.
- (3) 2-Chlor-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethylsulfanyl-pyrimidin  
 $R_f = 0.15$  (Kieselgel; Methylenchlorid:Methanol = 20:1)  
Hergestellt aus 2,4-Dichlor-5-trifluormethylsulfanyl-pyrimidin.
- 10 (4) 2-Chlor-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-brom-pyrimidin  
Hergestellt aus 2,4-Dichlor-5-brom-pyrimidin.  
 $R_f = 0.16$  (Kieselgel; Essigsäureethylester:Cyclohexan = 1:1)
- 15 (5) 2-Chlor-4-(N-(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-N-methyl-amino)-5-nitro-pyrimidin
- (6) 2-Chlor-4-(trans-4-hydroxy-cyclohexylamino)-5-nitro-pyrimidin
- (7) 2-Chlor-4-(2-pyridyl-methylamino)-5-nitro-pyrimidin
- 20 (8) 2-Chlor-4-(ethoxycarbonyl-methylamino)-5-nitro-pyrimidin
- (9) 2-Chlor-4-[N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-amino]-5-nitro-pyrimidin
- 25 (10) N-[2-(2-Chloro-5-trimethylsilanylethynyl-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]acetamid  
UVmax (Ethanol) = 215, 265, 314 nm  
 $^1\text{H-NMR}(\text{D}_6\text{-DMSO}, 400\text{MHz}) \delta$ : 0.27 (s, 9 H), 1.82 (s, 3 H), 3.26 (m, 2 H), 3.43 (m, 2 H), 7.50 (t, 1 H), 8.08 (t, 1 H), 8.14 (s, 1 H).
- (11) 2-Chlor-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-5-brom-pyrimidin
- 30 5.0 g 5-Brom-2,4-Dichlor-pyrimidin werden zusammen mit 3.1 g 1-(3-Aminopropyl)-pyrrolidin-2-on in 50 ml 1,4-Dioxan vorgelegt. Bei Raumtemperatur gibt man 4.39 ml 5 M Kaliumcarbonat-Lösung zu und lässt 1 Stunden rühren. Anschließend wird das Reaktionsgemisch vollständig eingeeengt, in Methanol aufgenommen, über Aluminiumoxid filtriert und erneut eingeeengt. Der kristalline Rückstand wird in 170 ml Essigsäureethylester aufgenommen, filtriert, eingedampft und
- 35 aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Man erhält 5.45 g (75 %) des gewünschten Produkts.

R<sub>f</sub> (Methylenchlorid/Methanol = 9:1; SiO<sub>2</sub>) = 0.51; (M+H)<sup>+</sup> = 333/335/337 (Cl, Br);

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz) δ: 1.72 (quint, 2 H), 1.95 (quint, 2 H), 2.22 (t, 2 H), 3.20 (t, 2 H), 3.28 - 3.40 (m, 4 H), 7.71 (t, 1 H), 8.22 (s, 1 H).

5 (12) 2-Chlor-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-methyl-pyrimidin

1.0 g 2,4-Dichlor-5-methyl-pyrimidin wird in DMA (0.1 M) vorgelegt und bei 0°C mit einer Lösung von 0.69 g (1.2 Äq.) N-Acetylethylendiamin und 2.0 ml (2 Äq.) Ethyldiisopropylamin in DMA versetzt. Man lässt das Reaktionsgemisch 1 - 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren und engt anschließend zur Trockne ein. Nach Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird  
10 mit Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase anschliessend über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Zur weiteren Reinigung wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 78% des gewünschten Produkts.

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) δ: 1.80 (s, 3 H), 1.94 (s, 3 H), 3.23 (m, 2 H), 3.36 (m, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H).

15 (13) 2-Chlor-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-chlor-pyrimidin  
2-Chlor-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-chlor-pyrimidin wird analog zu II (12) aus 2,4,5-Trichlor-pyrimidin in einer Ausbeute von 58 % erhalten.

HPLC/MS (Methode F): RT = 3.40 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 249/251; Abs. λ max = 247,5 nm

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) δ: 8.15 (s, 1H); 8.00-7.92 (m, 2H, N-H); 3.40 (q, J=5.8 Hz, 2H);

20 3.24 (q, J=5.8 Hz, 2H); 1.79 (s, 3 H).

(14) 2-Chlor-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-methoxy-pyrimidin

1.0 g 2,4-Dichlor-5-methoxy-pyrimidin wird rasch zu einer Lösung von 0.69 g (1.2 Äq.) N-Acetylethylendiamin und 1.2 ml (1.25 Äq.) Ethyldiisopropylamin in 20 ml Ethanol gegeben. Man  
25 lässt das Reaktionsgemisch 2 - 15 Stunden bei Raumtemperatur rühren und engt anschließend zur Trockne ein. Nach Zugabe von Essigsäureethylester wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert und die organische Phase anschliessend über Natriumsulfat getrocknet. Zur weiteren Reinigung wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 793 mg (58 %) des gewünschten

30 Produkts.

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) δ: 1.79 (s, 3 H), 3.21 (q, 2 H), 3.34 (q, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 7.53 (t, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.96 (t, 1 H).

(15) 2-Chlor-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-chloro-pyrimidin

2-Chlor-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-chloro-pyrimidin wird analog zu II (12) aus 2,4,5-Trichlor-pyrimidin in einer Ausbeute von 20 % erhalten.

HPLC/MS (Methode F): RT = 3.35 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 270/272; Abs.  $\lambda$  max = 211,4 nm

1H-NMR (D6-DMSO, 300 MHz)  $\delta$ : 12.0 (bs, 1 H); 8.30 (s, 1 H); 7.49 (s, 1 H); 4.59 (m, 2H); 3.94 (m, 2 H); 2.79 (m, 2 H).

(16) 2-Chlor-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-methylsulfonyl-pyrimidin

2-Chlor-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-methylsulfonyl-pyrimidin wird analog zu II (14) aus 2,4-Dichlor-5-methylsulfonyl-pyrimidin in einer Ausbeute von 50 % erhalten.

1H-NMR (D6-DMSO, 300 MHz)  $\delta$ : 1.79 (s, 3 H), 3.16 - 3.29 (m, 5 H), 3.53 (q, 2 H), 7.84 (t, 1 H), 7.99 (t, 1 H), 8.41 (s, 1 H).

(17) 2-Chlor-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-dimethylamino-pyrimidin

2-Chlor-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-dimethylamino-pyrimidin wird analog zu II (14) aus 2,4-Dichlor-5-dimethylamino-pyrimidin in einer Ausbeute von 49 % erhalten.

1H-NMR (D6-DMSO, 300 MHz)  $\delta$ : 1.80 (s, 3 H), 2.57 (s, 6 H), 3.24 (q, 2 H), 3.38 (q, 2 H), 7.30 (t, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.97 (t, 1 H).

(18) 2-Chlor-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-isopropoxy-pyrimidin

2-Chlor-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-isopropoxy-pyrimidin wird analog zu II (14) aus 2,4-Dichlor-5-isopropoxy-pyrimidin in einer Ausbeute von 66 % erhalten.

1H-NMR (D6-DMSO, 300 MHz)  $\delta$ : 1.28 (d, 6 H), 1.80 (s, 3 H), 3.22 (q, 2 H), 3.35 (q, 2 H), 4.58 (sept, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.98 (t, 1 H).

(19) 2-Chlor-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-isopropyl-pyrimidin

2-Chlor-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-isopropyl-pyrimidin wird analog zu II (14) aus 2,4-Dichlor-5-isopropyl-pyrimidin in einer Ausbeute von 70 % erhalten.

1H-NMR (D6-DMSO, 300 MHz)  $\delta$ : 1.15 (d, 6 H), 1.81 (s, 3 H), 2.82 (sept, 1 H), 3.23 (q, 2 H), 3.39 (q, 3 H), 7.41 (t, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.99 (t, 1 H).

(20) 2-Chlor-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-5-chlor-pyrimidin

2-Chlor-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-5-chlor-pyrimidin wird analog zu II (12) aus 2,4,5-Trichlor-pyrimidin in einer Ausbeute von 68 % erhalten.

HPLC/MS (Methode F): RT = 3.96 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 289/291; Abs.  $\lambda$  max = 249,4 nm

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) δ: 8.13 (s, 1 H); 7.88 (bs, 1 H, N-H), 3.31 (m, 4 H); 3.16 (m, 2 H); 2.22 (t, J=7.9 Hz, 2 H); 1.93 (m, 2 H); 1.72 (m, 2 H).

(21) 2-Chlor-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-5-methoxy-pyrimidin

- 5 1.0 g 2,4-Dichlor-5-methoxy-pyrimidin wird rasch zu einer Lösung von 0.95 g (1.2 Äq.) 1-(3-Aminopropyl)-pyrrolidin-2-on und 1.2 ml (1.25 Äq.) Ethyldiisopropylamin in 20 ml Ethanol gegeben. Man lässt das Reaktionsgemisch 15 Stunden bei Raumtemperatur rühren und engt anschließend zur Trockne ein. Nach Zugabe von Essigsäureethylester wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert und die
- 10 organische Phase anschliessend über Natriumsulfat getrocknet. Zur weiteren Reinigung wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 1.15 g (72 %) des gewünschten Produkts.
- <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) δ: 1.70 (m, 2 H), 1.93 (m, 2 H), 2.22 (t, 2 H), 3.38-3.17 (m, 6 H), 3.84 (s, 3 H), 7.50 (m, 1 H), 7.65 (s, 1 H).

- 15 (22) 2-Chlor-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-5-methyl-pyrimidin 2-Chlor-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-5-methyl-pyrimidin wird analog zu II (12) aus 2,4-Dichlor-5-methyl-pyrimidin in einer Ausbeute von 46 % erhalten.

HPLC/MS (Methode F): RT = 3.15 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 269/271

- <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) δ: 1.72 (m, 2 H), 1.93 (m, 2 H), 1.96 (s, 3 H), 2.22 (t, 2 H), 3.22
- 20 (t, 2 H), 3.26 - 3.38 (m, 4 H), 7.23 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H).

(23) 2-Chlor-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-5-methylsulfonyl-pyrimidin

2-Chlor-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-5-methylsulfonyl-pyrimidin wird analog zu II (21) aus 2,4-Dichlor-5-methylsulfonyl-pyrimidin in einer Ausbeute von 34 % erhalten.

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) δ: 1.76 (quint, 2 H), 1.94 (quint, 2 H), 2.32 (t, 2 H), 3.23 (t, 2 H), 3.26 - 3.49 (m, 7 H), 7.84 (t, 1 H), 8.39 (s, 1 H).

(24) 2-Chlor-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-5-dimethylamino-pyrimidin

2-Chlor-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-5-dimethylamino-pyrimidin wird analog zu II (21) aus 2,4-Dichlor-5-dimethylamino-pyrimidin in einer Ausbeute von 59 % erhalten.

- 30 <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) δ: 1.71 (quint, 2 H), 1.93 (quint, 2 H), 2.22 (t, 2 H), 2.58 (s, 6 H), 3.19 - 3.38 (m, 6 H), 7.30 (t, 1 H), 7.70 (s, 1 H).

(25) 2-Chlor-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-5-isopropoxy-pyrimidin

2-Chlor-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-5-isopropoxy-pyrimidin wird analog zu II (21) aus 2,4-Dichlor-5-isopropoxy-pyrimidin in einer Ausbeute von 83 % erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (D6-DMSO, 300 MHz)  $\delta$ : 1.28 (d, 6 H), 1.69 (quint, 2 H), 1.93 (quint, 2 H), 2.23 (t, 2 H), 3.18 - 3.38 (m, 6 H), 4.86 (sept, 1 H), 7.29 (t, 1 H), 7.68 (s, 1 H).

5

(26) 2-Chlor-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-5-isopropyl-pyrimidin

2-Chlor-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-5-isopropyl-pyrimidin wird analog zu II (21) aus 2,4-Dichlor-5-isopropyl-pyrimidin in einer Ausbeute von 54 % erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (D6-DMSO, 300 MHz)  $\delta$ : 1.16 (d, 6 H), 1.71 (quint, 2 H), 1.94 (quint, 2 H), 2.24 (t, 2 H), 2.84 (sept, 1 H), 3.22 (t, 2 H), 3.26 - 3.34 (m, 4 H), 7.34 (t, 1 H), 7.83 (s, 1 H).

10

(27) 2-Chlor-4-(4,5,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-d]azepin-6-yl)-5-chloro-pyrimidin 1.0 g 2,4,5-Trichlor-pyrimidin in Isopropanol (0.1 M) wird bei 0°C mit einer Lösung von 0.69 g (1.2 Äq.) 4,5,7,8-Tetrahydro-1H-imidazo[4,5-d]azepin und 2 ml (2 Äq.) Ethyldiisopropylamin in

Isopropanol gegeben. Man lässt das Reaktionsgemisch 1-2 Stunden bei Raumtemperatur rühren und engt anschließend zur Trockne ein. Nach Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird mit Dichlormethan und Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase anschliessend über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Zur weiteren Reinigung wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 95% des gewünschten Produkts.

HPLC/MS (Methode F): RT = 3.32 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 284/286; Abs.  $\lambda$  max = 260,8 nm

<sup>1</sup>H-NMR (D6-DMSO, 300 MHz)  $\delta$ : 8.18 (s, 1 H); 7.37 (s, 1 H); 4.11-4.08 (m, 4 H); 2.89-2.86 (m, 4 H).

20

(28) 2-Chlor-4-(4,5,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-d]azepin-6-yl)-5-methyl-pyrimidin 2-Chlor-4-(4,5,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-d]azepin-6-yl)-5-methyl-pyrimidin wird analog zu II (27) aus 2,4-Dichlor-5-methyl-pyrimidin in einer Ausbeute von 36 % erhalten.

HPLC/MS (Methode F): RT = 3.22 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 264/266

<sup>1</sup>H-NMR (D6-DMSO, 300 MHz)  $\delta$ : 2.30 (s, 3 H), 2.83 (m, 4 H), 3.93 (m, 4 H), 7.39 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H).

30

(29) 2-Chlor-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-methyl-pyrimidin 2-Chlor-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-methyl-pyrimidin wird analog zu II (12) aus 2,4-Dichlor-5-methyl-pyrimidin in einer Ausbeute von 26 % erhalten.

HPLC/MS (Methode F): RT = 3.19 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 250/252



<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) δ: 2.24 (s, 3 H), 2.74 (m, 2 H), 3.74 (m, 2 H), 4.46 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 11.82 (s, 1 H).

- (30) 2-Chlor-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-*c*]pyridin-5-yl)-5-methoxy-pyrimidin 2-Chlor-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-*c*]pyridin-5-yl)-5-methoxy-pyrimidin wird analog zu II (21) aus 2,4-Dichlor-5-methoxy-pyrimidin in einer Ausbeute von 88 % erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) δ: 2.71 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.97 (m, 2 H), 4.67 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 11.86 (s, 1 H).

- (31) 2-Chlor-4-(4,5,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-*d*]azepin-6-yl)-5-bromo-pyrimidin 2-Chlor-4-(4,5,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-*d*]azepin-6-yl)-5-bromo-pyrimidin wird analog zu II (27) aus 2,4-Dichlor-5-brom-pyrimidin in einer Ausbeute von 98 % erhalten.

HPLC/MS (Methode F): RT = 3.66 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 328/330/332

- <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) δ: 2.89 (m, 4 H), 4.12 (m, 4 H), 7.36 (d, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 11.61 (s, 1 H).

(32) 2-Chlor-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-*c*]pyridin-5-yl)-5-bromo-pyrimidin 2-Chlor-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-*c*]pyridin-5-yl)-5-bromo-pyrimidin wird analog zu II (12) aus 2,4-Dichlor-5-brom-pyrimidin in einer Ausbeute von 32 % erhalten.

- HPLC/MS (Methode F): RT = 3.47 min

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) δ: 2.80 (m, 2 H), 3.94 (m, 2 H), 4.58 (m, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 11.89 (s, 1 H).

- (33) 2-Chlor-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-*c*]pyridin-5-yl)-5-dimethylamino-pyrimidin 2-Chlor-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-*c*]pyridin-5-yl)-5-dimethylamino-pyrimidin wird analog zu II (21) aus 2,4-Dichlor-5-dimethylamino-pyrimidin in einer Ausbeute von 43 % erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) δ: 2.64 (s, 6 H), 2.76 (m, 2 H), 3.97 (t, 2 H), 4.69 (s, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 11.85 (s, 1 H).

30

(34) 2-Chlor-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-*c*]pyridin-5-yl)-5-isopropyl-pyrimidin 2-Chlor-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-*c*]pyridin-5-yl)-5-isopropyl-pyrimidin wird analog zu II (21) aus 2,4-Dichlor-5-isopropyl-pyrimidin in einer Ausbeute von 50 % erhalten.

- <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) δ: 1.26 (d, 6 H), 2.79 (m, 2 H), 3.00 (sept., 1 H), 3.66 (m, 2 H), 4.35 (m, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 11.88 (s, 1 H).

Beispiel III2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin

- Zu 6,51 g 2,4-Dichlor-5-trifluormethyl-pyrimidin in 40 ml Dioxan werden bei Raumtemperatur
- 5 4,86 g 3,4-Dichloranilin in 10 ml Dioxan gelöst zugegeben. Dann gibt man 6 ml 5 M Kaliumcarbonat-Lösung hinzu und rührt drei Tage bei Raumtemperatur. Dann wird über Alox B (20 ml) filtriert und mit Dioxan nachgewaschen. Das Filtrat wird eingedampft, der Rückstand in 50 ml Methylenchlorid gelöst und diese Lösung in einem Trockeneis-Aceton-Bad gekühlt. Der Niederschlag wird abgesaugt und das Filtrat erneut gekühlt. Nach erneutem Absaugen werden die
- 10 Niederschläge vereinigt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie über eine RP18-Säule (Gradient: Acetonitril: H<sub>2</sub>O = 20:80 bis 80:20) getrennt. Die Niederschläge und das durch Chromatographie des Filtrats erhaltene Produkt werden vereinigt. Ausbeute: 3,90 g.
- 1H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz)  $\delta$ : 7.57 (d, 1 H), 7.64 (dd, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 8.86 (s, 1 H),
- 15 10.90 (s, 1 H).

Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 2-(3-Chlorphenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin
- 20 (2) 2-(Phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin
- (3) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin  $R_f = 0.88$  (Kieselgel; Methylenchlorid)
- 25 (4) 2-(4-Bromphenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin
- (5) 2-(3-Bromphenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin
- 30 (6) 2-(4-Carboxyphenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin
- (7) 2-(4-(2-Carboxy-1-ethyl-)phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin
- (8) 2-(2-Naphthylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin
- 35

(9) 2-(3,5-Dichlorphenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin

(10) 2-(4-(1-Piperidinyl-methyl-)phenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin  
Hergestellt unter Verwendung von 4-(Piperidin-1-yl)-methyl-anilin. Die Chromatographie erfolgte über

5 Kieselgel.

(11) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-chlor-5-cyano-pyrimidin

Hergestellt unter Verwendung von 2,4-Dichlor-5-cyano-pyrimidin.

10 (12) 2-[4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl-methyl)-phenylamino]-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin

(13) (6) 2-(4-Aminocarbonylphenylamino)-4-chlor-5-trifluormethyl-pyrimidin

15 Beispiel IV

4-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenylamin

3 g 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid werden in 100ml Dioxan gelöst und hierzu 1,56 g 2,6-Dimethylpiperazin und 2,8 ml einer 5 M wässrigen Kaliumcarbonat Lösung zupipettiert. Der Ansatz wird bei Raumtemperatur über 3 Stunden gerührt. Der entstehende Niederschlag wird  
20 abfiltriert, mit frischem Dioxan nachgespült und die vereinte organische Lösung eingeengt.

Ausbeute 3,3 g

Rf Wert 0,26 (Kieselgel, Dichlormethan: Methanol= 95:5)

Das Zwischenprodukt 4-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-sulfonyl)-nitrobenzol wird in 25 ml Ethanol aufgenommen und mit 0,3 g Palladium auf Kohle (10%) versetzt. Bei Raumtemperatur und 5 bar

25 Wasserstoff wird der Ansatz bis zum vollständigen Umsatz hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und dem Abziehen des Lösungsmittels erhält man das Produkt als gelbliche Feststoff.

Ausbeute: 3,0 g

Rf Wert 0,19 (Kieselgel, Dichlormethan: Methanol= 95:5)

30

Beispiel V

4-(4-tert-Butyl-oxycarbonyl-homo-piperazin-1-sulfonyl)-phenylamin

2,8 g 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid werden in 90ml Dichlormethan vorgelegt und hierzu 5 g N-(tert.-Butyl-oxycarbonyl)-homopiperazin und 5,1 ml Triethylamin zugegeben. Der Ansatz wird

bei Raumtemperatur über 1,5 Stunden gerührt. Die organische Lösung wird mit 1 M wässrigen Natriumacetat und Wasser gewaschen und anschließend eingengt. Ausbeute 4,8 g

Rf Wert 0,61 (Kieselgel, Dichlormethan: Methanol= 95:5)

Das Zwischenprodukt wird in 25 ml Methanol und 10 ml Ethanol aufgenommen und mit 0,5 g

- 5 Palladium auf Kohle (10%) versetzt. Bei Raumtemperatur und 5 bar Wasserstoff wird der Ansatz bis zum vollständigen Umsatz hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und dem Abziehen des Lösungsmittels erhält man das Produkt als gelbliche Feststoff.

Ausbeute: 3,9 g

Rf Wert 0,41 (Kieselgel, Dichlormethan: Methanol= 95:5)

10

#### Beispiel VI

1-[2-(Methylamino)-ethyl]-pyrrolidin-2-on

48 ml N-Methyl-ethylendiamin und 42 ml Butyrolacton werden zusammen in einem Autoklaven 7

- 15 Stunden auf 250 °C erhitzt. Aus dem erhaltenen braunen Öl destilliert bei 150-155 °C und 0,01 Torr das Produkt. Ausbeute 8,8 g

Rf Wert 0,29 (Kieselgel, Essigsäureethylester: Methanol= 1:1)

#### 20 Beispiel VII

4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamin

4,3 g von 4-(N-Methylsulfonylamino)-nitrobenzol werden in 40 ml DMSO gelöst und mit 2,5 g Kalium-tert-butylat für 1 Stunden bei RT gerührt. Zu der Lösung tropft man 4,2 g Methyljodid in 10 ml DMSO zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Der Ansatz wird dann auf ca. 120 ml

- 25 Eiswasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird 3 mal mit Wasser gewaschen, dann über Natruimsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben, abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 4,6 g

Schmelzpunkt 105-106°C.

Rf Wert 0,52 (Kieselgel, Toluol: Essigsäureethylester= 7:3)

30

4,1 g 4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-nitrobenzol werden in 80 ml Methanol aufgenommen, mit 1 g Palladiumkohle versetzt und bei Raumtemperatur unter 5 bar hydriert.

Nach 30 Minuten filtriert man den Katalysator ab, engt den Ansatz ein und verreibt das zurückbleibende Produkt mit Diethylether. Ausbeute: 3,6 g

- 35 Schmelzpunkt 116°C.

Rf Wert 0,14 (Kieselgel, Toluol: Essigsäureethylester= 7:3)

### Beispiel VIII

- 5 2-Methyl-4,5,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-d]azepin  
3 Äquivalente (4.463 g) Natriummethanolat werden bei Raumtemperatur in MeOH vorgelegt, hierzu 7,8 g Acetamidin-hydrochlorid zugeben und für 30 min gerührt. Anschließend werden 10 g N-Benzyl-5-bromohexahydro-4-azepinon zugeben. Nach weiteren 30 Minuten werden zu dem Ansatz zusätzlich 2 Äq. (2.976 g) Natriummethanolat gegeben und für 11 Stunden
- 10 unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird im Vakuum vollständig eingeeengt, das zurückbleibende Material mit ca. 140 ml Isopropanol verrieben, abfiltrieren und das Filtrat wiederum eingeeengt. Das Rohprodukt nimmt man in 50 ml 1N K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung auf und extrahiert 3x mit je 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die organischen Phasen trocknet man mit MgSO<sub>4</sub>, filtriert ab und engt zur Trockne ein. Der Rückstand wird über Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH = 87:13 bis 70:30)
- 15 chromatographiert. Ausbeute: 1,7 g  
MS (M+H)<sup>+</sup> = 242  
1H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO; 400 MHz) δ: 2.13 (s, 3 H), 2.58 (t, 4 H), 2.79 (t, 4 H), 3.72 (s, 2 H), 7.20 - 7.40 (m, 5 H), 11.11 (br s, 1 H).
- 20 Das N-benzylierte 2-Methyl-4,5,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-d]azepin wird in 55 ml Ethanol gelöst und mit 500 mg Palladium auf Kohle (5%) versetzt. In einem Schüttelautoklaven wird bei Raumtemperatur und 50 psi Druck über 48 Stunden hydriert. Der Katalysator wird anschließend abfiltriert und der Ansatz im Vakuum eingeeengt. Ausbeute: 900mg  
MS (M+H)<sup>+</sup> = 152

25

### Beispiel IX

#### 3-Pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidin

- Das Edukt 3-(1-Pyrrolidinylmethyl)-pyridine (24.6 g) wird in 250 ml Eisessig aufgenommen und
- 30 an 2 g PtO<sub>2</sub> unter 3 bar H<sub>2</sub> bei Raumtemperatur hydriert. Die abfiltrierte Lösung wird eingeeengt, mit Eis versetzt und unter Kühlung mit festem KOH alkalisch eingestellt. Nach dreifacher Extraktion mit 250 ml Diethylether wird das Rohprodukt mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des MgSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel abgezogen und das Amin im Wasserstrahlvakuum bei einem Siedepunkt von 123°C destilliert.
- 35 Ausbeute: 17.9 g

Schmelzpunkt: 47 °C

CHN-Analyse berechnet: 71.37%/11.98%/16.65%

gefunden: 71.00%/12.04%/16.01%

5

#### Beispiel X

*N,N*-Dimethyl-2-[methyl-(2-piperidin-4-yl-ethyl)-amino]-acetamid

4-[2-(Methylamino)ethyl]pyridin (34.4 g) und 29.18 g Chloressigsäure-dimethylamid werden in 200 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 20 g Natriumbicarbonat wird der Ansatz unter Rühren für 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Zur Aufarbeitung wird mit 1000 ml Tetrahydrofuran versetzt, von den ausgefallenen Salzen dekantiert und die Lösung über Aktivkohle filtriert. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhält man *N,N*-Dimethyl-2-[methyl-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-amino]-acetamid als Rohprodukt.

Von dem rohen *N,N*-Dimethyl-2-[methyl-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-amino]-acetamid werden 44g in 500 ml Eisessig gelöst und mit 4 g PtO<sub>2</sub> bei Raumtemperatur unter 3 bar H<sub>2</sub> hydriert. Nach dem Absaugen des Katalysators engt man das Filtrat ein. Der Rückstand wird unter Eiskühlung mit 50%iger Kalilauge alkalisch gestellt und das anfallende Produkt in Ether aufgenommen. Die Etherlösung wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und die Lösung eingeeengt. Das Produkt bleibt als gelbes Öl zurück. Ausbeute: 42g

20

#### Beispiel XI

2-Methyl-2,8-diaza-spiro[5.5]undecan-5-ol

Zu 75 ml Triton B und 277 g 1-Methyl-4-oxo-piperidin-3-carbonsäure-ethylester in 1500 ml Dioxan werden 87 g Acrylnitril unter Rühren bei Raumtemperatur zugetropft, wobei die Temperatur des Ansatzes bis auf 48°C ansteigt. Die Lösung wird für weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt bevor man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit Diethylether versetzt und zweimal mit gesättigter Kochsalz-Lösung ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase wird das Lösungsmittel abdestilliert. Das Produkt wird im Hochvakuum destilliert. Ausbeute: 220.5 g.

30

Im Autoklaven werden 90 g 3-(2-Cyano-ethyl)-1-methyl-4-oxo-piperidin-3-carbonsäure-ethylester in 1800 ml methanolischem Ammoniak und 15 g Raney Nickel hydriert (3 bar). Nachdem der Ansatz keinen Wasserstoff mehr aufnimmt saugt man den Katalysator ab und engt das Filtrat im Vakuum ein. Das Produkt erhält man nach Chromatographie über Kieselgel.

35

Ausbeute: 42.6 g

- Von dem erhaltenen 11-Hydroxy-8-methyl-2,8-diaza-spiro[5.5]undecan-1-on werden 2 g in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran aufgenommen; diese Lösung tropft man unter Rührung zu 1 g LiAlH<sub>4</sub> in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran. Unter starker Wasserstoffentwicklung steigt die Temperatur auf 36 °C. Nach weiteren 3 Stunden bei Raumtemperatur wird 10 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion bricht man unter Eiskühlung durch Zugabe von 2 ml Wasser und 2 ml 1N wässriger Natronlauge ab. Das Produkt wird mit Essigsäureethylester extrahiert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Anschließend wird das Amin aus absolutem Ethanol mit HCl Gas als Hydrochlorid gefällt. Ausbeute 1.44 g.
- Analytik: Schmelzpunkt 293-295 °C Zersetzung

#### Beispiel XII

- 15 2,4-Dichlor-5-trimethylsilanylethynyl-pyrimidin
- 66,55 g 2,4-Dichlor-5-iod-pyrimidin wird in 1,2 l absolutem THF mit 70 ml Triethylamin, 4,9 g Palladiumchlorid, 13,3 g Triphenylphosphin, 4g Kupferiodid und 39,3 ml Trimethylsilylacetylen bei 40 °C über drei Stunden gerührt. Nach Abschluß der Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und das zurückbleibende dunkelrote Öl einer fraktionierten Destillation unterworfen. Bei 0,01 Torr und 100°C destilliert das Produkt über.
- 20 <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz) δ: 0.20 (s, 9 H), 8,90 (s, 1 H)

#### Beispiel XIII

- 25 2,4-Dichlor-5- methylsulfonyl -pyrimidin

Die Verbindung wird in einer 3-stufigen Synthese ausgehend von 5-Bromuracil hergestellt.

##### 5-Thiomethyl-uracil

- 126 g 5-Bromuracil werden in 1.0 l einer 21%igen wässrigen Natriumthiomethanolat-Lösung 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird auf 10 °C abgekühlt und mit 330 ml konz. Salzsäure langsam auf pH 7 eingestellt (Temperatur sollte 30 °C nicht übersteigen). Man lässt das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehen, filtriert den Niederschlag ab, wäscht mit 300 ml kaltem Wasser nach und trocknet den Feststoff (100 g; 96 %) im Trockenschrank bei 80 °C.
- R<sub>f</sub> = 0.29 (Kieselgel; n-Butanol)

- 35 2,4-Dichlor-5-thiomethyl-pyrimidin

100 g 5-Thiomethyluracil werden in 580 ml Phosphoroxychlorid vorgelegt. Bei Raumtemperatur gibt man 80 ml Dimethylanilin zu und erhitzt das Reaktionsgemisch 3 Stunden unter Rückfluss. Anschließend destilliert man das überschüssige Phosphoroxychlorid ab, gießt den Rückstand auf 500 ml Eiswasser und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit je 400 ml Diethylether. Die Ether-  
5 Extrakte werden viermal mit je 75 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Zurück bleibt ein Feststoff, der zweimal aus Cyclohexan umkristallisiert wird (20.0 g; 16 %).

#### 2,4-Dichlor-5-methylsulfonyl-pyrimidin

Zu 20.0 g 2,4-Dichlor-5-thiomethyl-pyrimidin in 250 ml Methylenchlorid wird bei -5 °C innerhalb  
10 1 Stunden eine Lösung aus 51,2 g 3-Chlorperbenzoesäure (98 %) in 450 ml Methylenchlorid zugetropft. Man lässt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur auftauen und 24 Stunden rühren. Anschließend filtriert man den Niederschlag ab, wäscht das Filtrat nacheinander mit 50 ml gesättigter Natriumsulfit-Lösung, 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 50 ml Wasser. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei das  
15 Produkt als kristalliner Niederschlag anfällt (18,5 g; 80 %). Weitere Reinigungsschritte sind nicht nötig.

Rf = 0.49 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigsäureethylester = 1:1)

GC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 226/228 (2Cl);

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz) δ: 3.42 (s, 3 H), 9.18 (s, 1 H).

20

#### Beispiel XIV

##### 2,4-Dichlor-5- isopropoxy -pyrimidin.

Die Verbindung wird ausgehend von Chloressigsäure und Thioharnstoff hergestellt.

25 Isopropoxyessigsäuremethylester

116.5 g des Natriumsalzes der Chloressigsäure werden bei 80 °C zu einer Natriumisopropanolat-Lösung (aus 23 g Natrium und 250 ml Isopropylalkohol frisch hergestellt) langsam zugegeben.

Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann mit 500 ml Wasser

versetzt. Das Gemisch wird auf 200 ml Gesamtvolumen eingeeengt und mit konz. Schwefelsäure

30 auf pH 1 eingestellt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, die beiden Phasen des Filtrates getrennt und die organische Phase im Vakuum fraktioniert destilliert (101 - 103 °C/10 Torr; 83 g; 70 %). Die so erhaltene 2-Isopropoxy-essigsäure wird zusammen mit 0.2 ml konz. Schwefelsäure

in 57 ml Methanol und 200 ml Benzol 7 Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Nach

Abdestillieren des überschüssigen Methanols und Benzols wird der Rückstand im Vakuum

35 fraktioniert destilliert (50 - 55 °C/10 Torr; 81.6 g; 88 %).



4-Hydroxy-5-isopropoxy-2-mercapto-pyrimidin

81.6 g Isopropoxyessigsäuremethylester werden zusammen mit 50.3 ml Ethylformiat zu einer zuvor hergestellten Suspension aus 14.2 g Natrium in 200 ml Toluol gegeben. Man lässt das Reaktionsgemisch über Nacht stehen, dekantiert das Toluol ab und verwendet den ungereinigten Rückstand des 2-Isopropoxy-2-methoxycarbonyl-natriumethenolats ohne weitere Aufreinigung für den nächsten Schritt.

- Der komplette Rückstand wird in 150 ml Ethanol unter Erwärmen gelöst. Anschließend gibt man 47.0 g Thioharnstoff hinzu und erhitzt das Reaktionsgemisch 5 Stunden unter Rückfluss. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer nimmt man den Rückstand in 300 ml Wasser auf und stellt auf pH 2 ein, wobei das gewünschte Produkt als Niederschlag ausfällt, abfiltriert und über Nacht getrocknet wird (60.8 g; 53 %).

5-Isopropoxyuracil

- 60.8 g 4-Hydroxy-5-isopropoxy-2-mercapto-pyrimidin werden zusammen mit 60 g Chloressigsäure in 1.2 l Wasser 2.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt, wobei sich der Niederschlag vollständig auflöst. Man gibt 200 ml konz. Salzsäure zu und erhitzt weitere 7 Stunden unter Rückfluss. Anschließend engt man das Reaktionsgemisch auf 500 ml ein, wobei das gewünschte Produkt als Niederschlag ausfällt, abfiltriert und über Nacht bei 70 °C getrocknet wird (28.6 g; 52 %).

2,4-Dichlor-5-isopropoxy-pyrimidin

- 28.6 g 5-Isopropoxyuracil werden zusammen mit 140 ml Phosphoroxychlorid und 44 ml Dimethylanilin 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das überschüssige Phosphoroxychlorid im Vakuum abdestilliert. Man gießt den Rückstand auf 300 ml Eiswasser, extrahiert zweimal mit je 250 ml Diethylether, wäscht viermal mit je 50 ml Wasser und trocknet die Etherextrakte über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Hochvakuum fraktioniert destilliert (82 - 85 °C/10<sup>-2</sup> Torr; 19.0 g; 55 %).  
Rf = 0.62 (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 1:1);  
GC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 206/208 (2Cl);  
1H-NMR (D6-DMSO; 400 MHz) δ: 1.38 (s, 6 H), 4.89 (m, 1 H), 8.65 (s, 1 H).

30

Beispiel XV2,4-Dichlor-5-isopropyl-pyrimidin

- 23.0 g 5-Isopropyluracil werden zusammen mit 139 ml Phosphoroxychlorid und 38.8 ml Dimethylanilin 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das überschüssige Phosphoroxychlorid im Vakuum abdestilliert. Man gießt den Rückstand auf 400 ml Eiswasser und

35

extrahiert zweimal mit je 250 ml Diethylether, wäscht dreimal mit je 50 ml Wasser und trocknet die Etherextrakte über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Hochvakuum fraktioniert destilliert (70 - 78 °C/10<sup>-2</sup> Torr; 25.6 g; 90 %).

R<sub>f</sub> = 0.69 (Essigsäureethylester);

5 GC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 190/192 (2Cl);

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO; 400 MHz) δ: 1.33 (s, 6 H), 3.22 (m, 1 H), 8.80 (s, 1 H).

### Beispiel XVI

#### 3-Phenyl-perhydro-azepin-4-on

10 Zu 313 g 3-Benzylamino-2-phenyl-propionsäure-ethylester in 800 ml Methylethylketon werden 281 g 4-Brombuttersäure-ethylester, 305 g Kaliumkarbonat und 5.5 g Kaliumiodid gegeben und für 24 Stunden unter Rückfluss gekocht. Zur Aufarbeitung wird vom Niederschlag abfiltriert, die Niederschlag mit Aceton nachgewaschen und die vereinten organischen Lösungen eingengt. Der Rückstand wird in 1000 ml Diethylether aufgenommen, mit 500 ml 3N Salzsäure versetzt und die

15 wässrige Phase sowie das ausgeölte Hydrochlorid isoliert. Die ätherische Phase wird zweimal mit 3 N Salzsäure nachextrahiert, die vereinten wässrigen Phasen mit konzentriertem wässrigen Ammoniak wieder alkalisch gestellt und zweimal mit Ether extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und dem Einengen im Vakuum erhält man das Produkt als klares Öl.

20 Ausbeute: 314 g

87.3 g NaH wird in 1300 ml Toluol suspendiert, hierzu 7.7 ml Ethanol rasch zugetropft. Innerhalb von 10 Minuten wird hierzu 199 g 4-[Benzyl-(2-ethoxycarbonyl-2-phenyl-ethyl)-amino]-buttersäure-ethylester in 230 ml Toluol zugetropft und drei Stunden unter Rühren gekocht. Nach

25 dem Abkühlen auf 40 °C werden 160 ml Ethanol zugetropft und dann der Ansatz auf 700 ml eisgekühlte 6N HCl gegossen. Die wässrige Phase, sowie das ölige Hydrochlorid werden abgetrennt und die Toluolphase dreimal mit 300 ml Wasser nachextrahiert. Die vereinigten sauren Phasen, sowie das isolierte Öl werden 90 Minuten auf 140 °C erhitzt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung wird dann mit konz. wässrigem Ammoniak

30 alkalisch gestellt, zweimal mit Diethylether extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt kann aus Petrolether umkristallisiert werden. Ausbeute: 85.8 g.

22.1 g 1-Benzyl-3-phenyl-perhydro-azepin-4-one Hydrochlorid werden in 250 ml Methanol und

35 10 ml Wasser gelöst und mit 2.5 g Pd/C (10%) 3 Stunden unter 5 bar H<sub>2</sub> hydriert. Anschließend

gibt man nochmals 2.5 g Katalysator zu und wiederholt den Hydrierungsschritt. Der Katalysator wird abfiltriert und der Ansatz eingengt. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 8.2 g

MS: [M]<sup>+</sup> = 189

5	CHNCl-Analyse	berechnet	63.85% / 7.14% / 6.21% / 15.71%
		gefunden	61.90% / 7.13% / 5.94% / 16.79%

Schmelzpunkt: 187 °C Zersetzung

#### Beispiel XVII

##### 10 3-(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-propionsäure

In 130 ml Methanol werden 11.2 g 3-[4-(Acetylamino-methyl)-phenyl]-propionsäure-methylester gelöst und unter Rühren 24 ml 8 N wässrige Natronlauge zugegeben. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wird mit Eisessig neutralisiert und eingedampft. Den Rückstand nimmt man in Wasser auf und stellt mit 2 N wässriger Salzsäure auf einen pH Wert von 1-2 ein. Der entstehende

15 weiße Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 12,6 g  
Schmelzpunkt 144-147 °C

Das Zwischenprodukt 3-[4-(Acetylamino-methyl)-phenyl]-propionsäure (12.6 g) wird in 200 ml Methanol gelöst und mit 1.2 g Rh/Pt Katalysator unter 3 bar H<sub>2</sub> Atmosphäre hydriert. Nach 90

20 Minuten bei Raumtemperatur wird vom Katalysator abfiltriert und die Lösung zur Trockne eingengt. Ausbeute 13 g  
Schmelzpunkt 91-94 °C

Zu 200 ml halbkonzentrierter wässriger Salzsäure werden 13 g 3-[4-(Acetylamino-methyl)-cyclohexyl]-propionsäure gegeben und die erhaltene Lösung über Nacht unter Rückfluss gekocht. Der Ansatz wird mit Aceton versetzt, umkristallisiert und der Niederschlag abgetrennt. Beim schrittweisen Einengen der Mutterlauge werden weitere Fraktionen des kristallinen Produkts isoliert. Die Fraktionen werden vereinigt, mit Isopropanol umkristallisiert und abschließend getrocknet. Ausbeute: 10.9 g.

30

#### Beispiel XVIII

##### 4-[(Pyridin-3-ylmethyl)-amino]-cyclohexan-carboxylsäure-methylester

In 250 ml Methanol werden 6.13 g Pyridin-3-aldehyd, 5.77 g Triethylamin und 9 g 4-Amino-cyclohexancarbonsäure-methylester gemischt. Hierzu gibt man 3 g Raney Nickel zu, um unter

35 Rührung ca. 6.5 Stunden bei 50 °C und 3 bar zu hydrieren. Nach Absaugen des Katalysators wird

eingeebnet. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Methylenchlorid/ Methanol gereinigt.

Ausbeute 4.1 g.

Schmelzpunkt 47 °C

5

### Beispiel 1

#### 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin

10

Zu 800 mg 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin (Verbindung des Beispiels I) in 5 ml Dimethylformamid (DMF) werden bei Raumtemperatur 716 mg 2-Acetylamino-ethylamin in 8 ml DMF gegeben. Die Mischung geht unter leicht exothermer Reaktion in Lösung, nach 1,5 Stunden fällt ein gelblicher Niederschlag aus. Nach 3,5 Stunden werden 30 ml Wasser zugegeben. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Der Rückstand wird mit 30 ml Methylenchlorid gerührt, abgesaugt und getrocknet.

15

Ausbeute: 795 mg (88 % der Theorie)

Smp: 232°C

R<sub>f</sub> = 0.6 (Kieselgel; Methylenchlorid:Methanol = 9:1)

20

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-aminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin

Smp: 210°C Zersetzung

25

R<sub>f</sub> = 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid:Methanol:konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

Hergestellt aus der Verbindung des Beispiels I.

(2) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-cyano-pyrimidin

Smp: 281°C

30

R<sub>f</sub> = 0.6 (Kieselgel; Cyclohexan:Essigsäureethylester:Methanol = 5:4:2)

Hergestellt aus der Verbindung (11) des Beispiels III, durchgeführt in DMSO unter Mikrowellenbestrahlung (900 Watt).

(3) 2-(2-Naphthylamino)-4-(3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl-1-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

35

Smp: 142°C

HPLC/MS (Methode A): RT = 6.13 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 430.2

R<sub>f</sub> = 0.5 (Kieselgel; Cyclohexan:Essigsäureethylester:Methanol = 5:4:1)

Hergestellt aus der Verbindung (8) des Beispiels III, durchgeführt in DMSO.

- 5 (4) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

Smp: 230°C

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.54 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 395.1

Hergestellt aus der Verbindung (3) des Beispiels III unter Verwendung von DMF, Dioxan und Hünigbase.

- 10 (5) 2-(3-Chlorphenylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

Smp: 210°C

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.61 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 395.1

R<sub>f</sub> = 0.26 (Kieselgel; Cyclohexan:Essigsäureethylester:Methanol = 5:4:1)

Hergestellt aus der Verbindung (1) des Beispiels III unter Verwendung von DMSO und 2N NaOH.

15

- (6) 2-(4-(1-Piperidiny-methyl-)phenylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

Smp: 105°C

HPLC/MS (Methode A): RT = 4.75 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 458.3

R<sub>f</sub> = 0.21 (Kieselgel; Methylenchlorid:Methanol:konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

- 20 Hergestellt aus der Verbindung (10) des Beispiels III unter Verwendung von DMSO und 2N NaOH.

- (7) 2-(4-Amino-3,5-dichlorphenylamino)-4-(bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.67 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 403.1

- 25 (8) 2-(4-Aminosulfonyl-phenylamino)-4-(3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl-1-amino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.4 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 436.1

- (9) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(3-(2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

- (10) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.38 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 372.1
- (11) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl-1-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 6.12min.; [M+H]<sup>+</sup> = 414.1
- 5 Smp: 260-262 °C  
Rf-Wert: 0,82 (Kieselgel; Cyclohexan / EE / MeOH = 5:4:1)  
HPLC/MS (Methode D): RT = 5.837 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 414; Abs./max 250 nm
- (12) 2-(3-Chlorphenylamino)-4-(3-aminopropyl-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.13min.; [M+H]<sup>+</sup> = 346.1
- 10 (13) 2-(4-Carboxyphenylamino)-4-[N-(3-dimethylamino-propyl)-N-methyl]-amino-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 4.83min.; [M+H]<sup>+</sup> = 375.2
- (14) 2-(3,5-Dichlorphenylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
15 HPLC/MS (Methode A): RT = 5.85min.; [M+H]<sup>+</sup> = 429.1
- (15) 2-(3-Chlor-4-fluor-phenylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.39min.; [M+H]<sup>+</sup> = 390.1
- 20 (16) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(2-nitrobenzylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 7.77min.; [M+H]<sup>+</sup> = 458.1
- (17) 2-(4-Carboxy-phenylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.12min.; [M+H]<sup>+</sup> = 405.1
- 25 (18) 2-(4-Carboxy-phenylamino)-4-(trans-4-dimethylamino-cyclohexylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 4.97min.; [M+H]<sup>+</sup> = 401.2

- (19) 2-(4-Brom-phenylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.61min.; [M+H]<sup>+</sup> = 439.1
- 5 (20) 2-(3,5-Dichlor-phenylamino)-4-(3-amino-cyclohexylamino)-5-trifluormethyl-  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.71min.; [M+H]<sup>+</sup> = 420.1
- (21) 2-(4-Carboxy-phenylamino)-4-(3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl-1-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.44min.; [M+H]<sup>+</sup> = 424.2
- 10 (22) 2-(3-Aminocarbonyl-phenylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 4.71min.; [M+H]<sup>+</sup> = 381.2
- (23) 2-(4-(2-Carboxy-1-ethyl-)phenylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.13min.; [M+H]<sup>+</sup> = 433.2
- 15 (24) 2-(3-Brom-phenylamino)-4-(3-amino-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.16min.; [M+H]<sup>+</sup> = 390.1
- (25) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(2-aminocarbonyl-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 6.36min.; [M+H]<sup>+</sup> = 394.1
- 20 (26) 2-(4-Phenylaminocarbonyl-phenylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.3min.; [M+H]<sup>+</sup> = 457.2
- (27) 2-(4-Nitro-phenylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.21min.; [M+H]<sup>+</sup> = 383.2
- 25 (28) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(3-(4-(pyrrolidin-1-yl)butyl)-piperidin-1-yl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.89min.; [M+H]<sup>+</sup> = 459.2

(29) 2-(4-Carboxy-phenylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 4.85min.; [M+H]<sup>+</sup> = 382.1

5 (30) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(1-methyl-piperidin-4-yl-methylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.58min.; [M+H]<sup>+</sup> = 434.1

(31) 2-Phenylamino-4-(3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl-1-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.36min.; [M+H]<sup>+</sup> = 380.2

10 (32) 2-(4-Cyano-phenylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.11min.; [M+H]<sup>+</sup> = 363.1

(33) 2-Phenylamino-4-(4-aminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 4.93min.; [M+H]<sup>+</sup> = 380.2

15 (34) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(3-amino-cyclohexylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.41min.; [M+H]<sup>+</sup> = 363.1

(35) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(3-amino-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.45min.; [M+H]<sup>+</sup> = 380.1

(36) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(3-amino-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.02min.; [M+H]<sup>+</sup> = 346.1

20

(37) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(cis-4-hydroxy-cyclohexylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 6.84min.; [M+H]<sup>+</sup> = 421.1

(38) 2-(3-Brom-phenylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.6min.; [M+H]<sup>+</sup> = 439.1

25



- (39) 2-(2-Naphthylamino)-4-(3-amino-cyclohexylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.34min.; [M+H]<sup>+</sup> = 402.2
- (40) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(3-acetylaminoethyl-piperidin-1-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 7.12min.; [M+H]<sup>+</sup> = 462.1
- 5 (41) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl-1-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 6.85min.; [M+H]<sup>+</sup> = 448.1D
- (42) 2-(3-Brom-phenylamino)-4-(4-aminomethyl-piperidin-1-yl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.36min.; [M+H]<sup>+</sup> = 407.1
- 10 (43) 2-(4-Brom-phenylamino)-4-(4-aminomethyl-piperidin-1-yl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.53min.; [M+H]<sup>+</sup> = 430.1
- (44) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-N-methyl-amino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.32min.; [M+H]<sup>+</sup> = 377.2
- 15 (45) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(5-hydroxy-1-pentylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 6.79min.; [M+H]<sup>+</sup> = 409.1
- (46) 2-(4-(2-Carboxy-1-ethyl)-phenylamino)-4-(2-(3-hydroxyphenyl)-1-ethyl-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.64min.; [M+H]<sup>+</sup> = 447.1
- 20 (47) 2-(3-Brom-phenylamino)-4-(3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl-1-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 6.37min.; [M+H]<sup>+</sup> = 458.1D
- (48) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-((1*S*)-1-carboxy-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,5 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 338

- (49) 2-(3,5-Dichlor-phenylamino)-4-(3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl-1-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 7.15min.; [M+H]<sup>+</sup> = 448.1
- (50) 2-(3-Nitro-phenylamino)-4-(3-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 6.39min.; [M+H]<sup>+</sup> = 375.2
- 5 (51) 2-(4-Brom-phenylamino)-4-(3-amino-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.12min.; [M+H]<sup>+</sup> = 390.1
- (52) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(4-(N-acetyl-N-methyl-aminomethyl)-piperidin-1-yl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 6.61min.; [M+H]<sup>+</sup> = 419.2
- 10 (53) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 6.79min.; [M+H]<sup>+</sup> = 489.1
- (54) 2-(4-Carboxy-phenylamino)-4-(trans-4-dimethylamino-cyclohexylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
15 HPLC/MS (Methode A): RT = 4.93min.; [M+H]<sup>+</sup> = 424.2
- (55) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-((2*S*)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 6.59min.; [M+H]<sup>+</sup> = 350.1  
Hergestellt unter Verwendung von L-Prolinol.
- 20 (56) 2-(4-Brom-phenylamino)-4-(3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl-1-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 6.19min.; [M+H]<sup>+</sup> = 458.1
- (57) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(3-amino-cyclohexylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.66min.; [M+H]<sup>+</sup> = 420.1
- 25 (58) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(3-(isopropylamino)-1-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.66min.; [M+H]<sup>+</sup> = 422.1

(59) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(2-(3-hydroxy-phenyl)-2-hydroxy-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 6.49min.; [M+H]<sup>+</sup> = 402.1

- 5 (60) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.78min.; [M+H]<sup>+</sup> = 429.1

(61) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(trans-4-carboxy-cyclohexylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 6.99min.; [M+H]<sup>+</sup> = 449.1

10

(62) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(1,1-dimethyl-2-hydroxy-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 7.34min.; [M+H]<sup>+</sup> = 395.1

(63) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(5-amino-pentylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.57min.; [M+H]<sup>+</sup> = 408.1

15

(64) 2-(4-Amino-3,5-dichlorphenylamino)-4-(3-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 6.43min.; [M+H]<sup>+</sup> = 413.1

(65) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(6-hydroxy-1-hexylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 7.06min.; [M+H]<sup>+</sup> = 423.1

- 20 (66) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-((1*S*)-1-carboxy-2-(1*H*-imidazol-4-yl)-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.51min.; [M+H]<sup>+</sup> = 461.1

Hergestellt unter Verwendung von L-Histidin.

(67) 2-(3-Chlor-phenylamino)-4-(3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl-1-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

25

HPLC/MS (Methode A): RT = 6.24min.; [M+H]<sup>+</sup> = 414.2

Rf-Wert: 0,63 (Kieselgel; Methylenchlorid / MeOH = 95:5)

Schmelzpunkt: 155-157 °C

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,964 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 415; Abs./max 246 nm

- 5 (68) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-(1H-imidazol-4-yl)-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.55min.; [M+H]<sup>+</sup> = 417.1

(69) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(4-hydroxy-but-1-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 6.66min.; [M+H]<sup>+</sup> = 395.1

(70) 2-(4-Aminosulfonyl-phenylamino)-4-(4-aminomethyl-piperidin-1-yl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 4.66min.; [M+H]<sup>+</sup> = 408.2

10

(71) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(4-carboxy-1-butylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 6.78min.; [M+H]<sup>+</sup> = 423.1

(72) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(1-methyl-4-piperidiny-1-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.58min.; [M+H]<sup>+</sup> = 420.1

- 15 (73) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(3-(3-aminopropoxy-1-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.65min.; [M+H]<sup>+</sup> = 438.1

(74) 2-(4-Carboxy-phenylamino)-4-(1-hydroxy-2-propylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.55min.; [M+H]<sup>+</sup> = 334.1

- 20 (75) 2-(4-Aminosulfonyl-phenylamino)-4-(4-aminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 4.93min.; [M+H]<sup>+</sup> = 436.2

(76) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(2-(3-hydroxy-phenyl)-2-hydroxy-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 6.85min.; [M+H]<sup>+</sup> = 459.1

25

(77) 2-(3-Chlor-phenylamino)-4-(5-amino-1-pentylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.19min.; [M+H]<sup>+</sup> = 374.1

(78) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-nitrobenzylamino)-5-trifluormethyl-

HPLC/MS (Methode A): RT = 7.72min.; [M+H]<sup>+</sup> = 458.1

(79) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(5-amino-pentyl-1-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.12min.; [M+H]<sup>+</sup> = 374.1

5

(80) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(2-amino-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

100 mg (4-Chlor-5-trifluormethyl-pyrimidine-2-yl)-(3,4-dichloro-phenyl)-amin, (2-Amino-ethyl)-carbam tert-butylester (1 eq.) und Diisopropylethylamin (2 eq.) wurden in 2 ml Isopropanol für mehrere Stunden Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 2 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die org. Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit Diethylether und Dichlormethan gewaschen und durch Chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH-Gradient, Kieselgel) gereinigt. Anschließend wurde das Produkt mit TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) behandelt, mit NaHCO<sub>3</sub> versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. HPLC/MS (Methode A): RT = 5.54min.; [M+H]<sup>+</sup> = 366.1

Schmelzpunkt: 115-117°C

R<sub>f</sub> = 0,13 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

10 HPLC/MS (Methode F): RT = 3,84 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 367; Abs. λ max = 258,9 nm

(81) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(4-dimethylaminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.78min.; [M+H]<sup>+</sup> = 476.2

15 (82) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(N-methyl-N-(2-cyano-1-ethyl)-amino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 6.74min.; [M+H]<sup>+</sup> = 333.1

(83) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(3-acetylaminomethyl-piperidin-1-yl)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 6.46min.; [M+H]<sup>+</sup> = 405.2

(84) 2-(4-Carboxy-phenylamino)-4-(4-(2-pyridyl)-piperazin-1-yl)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.04min.; [M+H]<sup>+</sup> = 422.2

(85) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

R<sub>f</sub> = 0,16 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,66min.; [M+H]<sup>+</sup> = 435 ; Abs. λ max = 266,5 nm

5

(86) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(4-carboxy-1-butylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 6.55min.; [M+H]<sup>+</sup> = 366.1

(87) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 6.4min.; [M+H]<sup>+</sup> = 411.1

10 (88) 2-(3-Brom-phenylamino)-4-(4-aminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.46min.; [M+H]<sup>+</sup> = 458.1

(89) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(2-(4-hydroxy-phenyl)-2-hydroxy-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 6.73min.; [M+H]<sup>+</sup> = 459.1

15

(90) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(4-aminomethyl-piperidin-1-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.78min.; [M+H]<sup>+</sup> = 420.1

(91) 2-(4-Aminocarbonyl-phenylamino)-4-(2-(3-hydroxypropyl)-piperidin-1-yl)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.65min.; [M+H]<sup>+</sup> = 401.2

20 (92) 2-(3-Nitro-phenylamino)-4-(4-aminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.41min.; [M+H]<sup>+</sup> = 402.2

(93) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(2-methoxy-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 7.37min.; [M+H]<sup>+</sup> = 381.1

(94) 2-(4-Methoxycarbonyl-phenylamino)-4-(4-aminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin

25

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.37min.; [M+H]<sup>+</sup> = 415.2

(95) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl-1-amino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 6.43min.; [M+H]<sup>+</sup> = 391.2

(96) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(3-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 7.42min.; [M+H]<sup>+</sup> = 421.1

5

(97) 2-(3-Cyano-phenylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.12min.; [M+H]<sup>+</sup> = 363.2

10

(98) 2-(4-Benzylaminocarbonyl-phenylamino)-4-(4-aminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.45min.; [M+H]<sup>+</sup> = 490.3

(99) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(2-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.42min.; [M+H]<sup>+</sup> = 479.2

15

(100) 2-(4-Amino-3,5-dichlorphenylamino)-4-(4-aminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.44min.; [M+H]<sup>+</sup> = 440.2

(101) 2-(4-Aminocarbonyl-phenylamino)-4-(3-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.44min.; [M+H]<sup>+</sup> = 373.2

20

(102) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(2-(3-hydroxyphenyl)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 7.32min.; [M+H]<sup>+</sup> = 443.1

(103) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(3-hydroxy-piperidin-1-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 7.31min.; [M+H]<sup>+</sup> = 407.1

25

(104) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(2-morpholino-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

(105) 2-(4-Brom-phenylamino)-4-(4-aminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.42min.; [M+H]<sup>+</sup> = 458.1

(106) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(5-aminopentylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.41min.; [M+H]<sup>+</sup> = 351.1

5

(107) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(4-aminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.33min.; [M+H]<sup>+</sup> = 414.2

(108) 2-(3-Nitro-phenylamino)-4-(2-(3-hydroxypropyl)-piperidin-1-yl)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 6.68min.; [M+H]<sup>+</sup> = 403.2

10

(109) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-amino-cyclohexylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.55min.; [M+H]<sup>+</sup> = 420.1

(110) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(2-methoxy-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin

Schmelzpunkt: 153-155°C

15

(111) 2-(4-Carboxyphenylamino)-4-(4-amino-cyclohexylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 4.93min.; [M+H]<sup>+</sup> = 396.2

(112) 2-(4-(2-Carboxy-1-ethyl)-phenylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 4.98min.; [M+H]<sup>+</sup> = 410.2

20

(113) 2-(4-Amino-3,5-dichlorphenylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.24min.; [M+H]<sup>+</sup> = 421.1

(114) 2-(4-Aminocarbonyl-phenylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-nitro-pyrimidin

25

HPLC/MS (Methode A): RT = 4.67min.; [M+H]<sup>+</sup> = 381.2



(115) 2-(4-Chlor-3-methyl-phenylamino)-4-(4-aminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.66min.; [M+H]<sup>+</sup> = 405.2

(116) 2-(4-Bromphenylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.41min.; [M+H]<sup>+</sup> = 416.1

(117) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(7-methyl-2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

10 (118) 2-Phenylamino-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.23min.; [M+H]<sup>+</sup> = 361.2

(119) 2-(3-Bromphenylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.4min.; [M+H]<sup>+</sup> = 416.1

15

(120) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-dimethylamino-cyclohexylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.62min.; [M+H]<sup>+</sup> = 448.1

(121) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-(imidazol-1-yl)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.63min.; [M+H]<sup>+</sup> = 417.1

20

(122) 2-(3-Nitro-phenylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.2min.; [M+H]<sup>+</sup> = 383.1

(123) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(N-(2-hydroxybenzyl)-N-methyl-amino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 7.07min.; [M+H]<sup>+</sup> = 386.1

25

(124) 2-(4-Phenylaminocarbonyl-phenylamino)-4-(4-aminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.5min.; [M+H]<sup>+</sup> = 476.3

(125) 2-(4-Fluor-phenylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.13min.; [M+H]<sup>+</sup> = 356.1

5 (126) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(3-(3-hydroxy-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octyl)-methylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.61min.; [M+H]<sup>+</sup> = 476.1

(127) 2-(4-Carboxy-phenylamino)-4-(4-ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 6.37min.; [M+H]<sup>+</sup> = 416.2

10 (128) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(trans-4-hydroxy-cyclohexylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 6.87min.; [M+H]<sup>+</sup> = 421.1

(129) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-(1H-pyrazol-4-yl)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

15

(130) 2-(Phenylamino)-4-(1-methyl-piperidin-4-yl-methylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 4.68min.; [M+H]<sup>+</sup> = 352.2

(131) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(1-methyl-piperidin-4-yl-methylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.23min.; [M+H]<sup>+</sup> = 386.2

20

(132) 2-(4-Brom-phenylamino)-4-(1-methyl-piperidin-4-yl-methylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.32min.; [M+H]<sup>+</sup> = 430.1D

(133) 2-(3-Brom-phenylamino)-4-(1-methyl-piperidin-4-yl-methylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

25

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.39min.; [M+H]<sup>+</sup> = 430.1

- (134) 2-(3-Chlor-phenylamino)-4-(4-aminomethyl-piperidin-1-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.50min.; [M+H]<sup>+</sup> = 386.2
- (135) 2-(Phenylamino)-4-(4-aminomethyl-piperidin-1-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.05min.; [M+H]<sup>+</sup> = 352.2
- 5 (136) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(4-aminomethyl-piperidin-1-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.45min.; [M+H]<sup>+</sup> = 386.1
- (137) 2-(3-Brom-phenylamino)-4-(4-aminomethyl-piperidin-1-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.54min.; [M+H]<sup>+</sup> = 430.1
- (138) 2-(3-Chlor-phenylamino)-4-(4-aminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-trifluormethyl-  
10 pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.40min.; [M+H]<sup>+</sup> = 414.2
- (139) 2-(3-Chlor-phenylamino)-4-(2-amino-cyclohexylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.63min.; [M+H]<sup>+</sup> = 386.2
- (140) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-amino-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
15 Rf-Wert: 0,30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9:1:0,1)
- (141) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-[2-(acetylamino)-1-ethylamino]-5-nitro-pyrimidin  
Hergestellt aus der Verbindung 140 des Beispiels 1 durch nachträgliche Umsetzung mit  
Acetanhydrid/Triethylamin.  
20 Schmelzpunkt: 224-226°C
- (142) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-[4-(dimethylamino)butylamino]-5-nitro-pyrimidin  
Schmelzpunkt: 131-132°C
- 25 (143) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(1-carboxy-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-  
HPLC/MS (Methode A): RT = 7.04min.; [M+H]<sup>+</sup> = 395.0
- (144) 2-(4-Carboxy-phenylamino)-4-[N-(2-hydroxyethyl)-N-benzylamino]-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 6.05min.; [M+H]<sup>+</sup> = 410.2

- (145) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-((1*R*)-1-carboxy-2-(1*H*-imidazol-4-yl)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.51 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 461.0  
Hergestellt unter Verwendung von D-Histidin.
- 5 (146) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(3-hydroxy-1,3-dihydro-2-oxo-indol-3-yl-methylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 6.83 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 484.1
- (147) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-(2-carboxy-1-ethyl)-cyclohexylamino)-5-trifluormethyl-  
10 pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 7.42 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 477.1  
(148) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(trans-4-carboxy-cyclohexylamino)-5-nitro-  
HPLC/MS (Methode A): RT = 6.86 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 392.1
- (149) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-((2*R*)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 6.59 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 350.1  
Hergestellt unter Verwendung von D-Prolinol.
- 15 (150) 2-(4-Carboxy-phenylamino)-4-(3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl-1-amino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.57 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 401.1
- (151) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(2-morpholino-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS  
(Methode B): RT = 2,16 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 379,1
- 20 (152) 2-(2-Naphthylamino)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-*c*]pyridin-5-yl)-5-trifluormethyl-  
pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.66 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 411.2
- (153) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(2-(1*H*-imidazol-4-yl)-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS  
25 (Methode B): RT = 2,21 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 360,1
- (154) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(2-(4-hydroxy-phenyl)-2-hydroxy-1-ethylamino)-5-nitro-  
pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,81 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 402,1

(155) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin

5 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,68 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 432,2

(156) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(2-(1-methyl-2-pyrrolidiny)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,29 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 377,2

10 (157) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(4-hydroxy-butylamino)-5-nitro-pyrimidin

Schmelzpunkt: 178-182°C

(158) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(6-hydroxy-1-hexylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,96 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 366,2

15

(159) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(5-hydroxy-1-pentylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,97 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 352,2

(160) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(1,1-dimethyl-2-hydroxy-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin

20 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,66 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 338,17

(161) 2-(4-Carboxyphenylamino)-4-(2-(3-hydroxy-phenyl)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,4 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 396,3

25 (162) 2-(Benzylamino)-4-(4-aminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin

Schmelzpunkt: 169°C

(163) 2-(Benzylamino)-4-(4-aminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

Schmelzpunkt: 119°C

30

(164) 2-(4-Carboxyphenylamino)-4-(2-(4-hydroxy-phenyl)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,36 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 396,2

(165) 2-(2-Chlorbenzylamino)-4-(4-aminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin

35 Schmelzpunkt: 189°C

- (166) 2-(3-Carboxyphenylamino)-4-(2-(4-hydroxy-phenyl)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,34 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 396,2
- 5 (167) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(4-aminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin
- (168) 2-(3-Carboxyphenylamino)-4-(2-(3-hydroxy-phenyl)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,41 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 396,3
- 10 (169) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(2-(imidazolidin-2-on-1-yl)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,5 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 378,2
- (170) 2-(4-Brom-phenylamino)-4-(2-(1H-imidazol-4-yl)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 427,1
- 15 (171) 2-(3-Brom-phenylamino)-4-(4-aminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,56 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 435,2
- (172) 2-(4-Brom-phenylamino)-4-(4-aminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
20 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,66 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 435,2
- (173) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(1-methyl-4-piperidiny-l-amino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,24 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 363,2
- 25 (174) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(6-amino-1-hexylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,46 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 365,2
- (175) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(3-aminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,56 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 391,2
- 30 (176) 2-(4-Benzylaminocarbonyl-phenylamino)-4-(4-acetyl-1-piperaziny-l)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,53 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 476,2
- (177) 2-(3-Carboxy-phenylamino)-4-(4-aminosulfonyl-benzylamino)-5-nitro-pyrimidin  
35 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,31 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 445,1

- (178) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-[N-(1-methyl-4-piperidiny-methyl)-N-methyl-amino]-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,31 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 391,2
- 5
- (179) 2-(3-Carboxy-phenylamino)-4-(4-aminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
(Gemisch der Isomeren)  
HPLC/MS (Methode B): RT = 1,97 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 401,2
- 10
- (180) 2-(3-Ethoxycarbonyl-phenylamino)-4-(4-aminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin (Gemisch der Isomeren)  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,42 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 429,3
- (181) 2-(4-Benzylaminocarbonyl-phenylamino)-4-(4-carboxy-4-phenyl-1-piperidiny)-5-nitro-pyrimidin
- 15
- HPLC/MS (Methode B): RT = 3,11 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 553,3
- (182) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-(3-carboxy-2-methoxy-phenyl)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin
- 20
- HPLC/MS (Methode B): RT = 2,96 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 501,2
- (183) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(7-methyl-2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-yl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,34 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 389,2
- 25
- (184) 2-(4-Carboxy-phenylamino)-4-(4-hydroxy-benzylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,2 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 382,1
- (185) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(3-carboxy-cyclohexylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,9 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 449,2
- 30
- (186) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-aminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,35 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 448,1

(187) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(1-carboxy-2,2-diphenyl-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,17 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 547,28

5 (188) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(3-aminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,15 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 448,0

Schmelzpunkt: 140-142 °C

R<sub>f</sub> = 0,08 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

10 HPLC/MS (Methode G): RT = 3,78 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 449; Abs. λ max = 260,8 nm

(189) 2-(Benzylamino)-4-(2-(3-hydroxyphenyl)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

(190) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(3-hydroxy-piperidin-1-yl)-5-nitro-pyrimidin

15 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,9 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 350,2

(191) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(trans-4-hydroxy-cyclohexylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,92 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 364,2

20 (192) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(4-amino-cyclohexylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,4 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 393,2

(193) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(4-dimethylamino-cyclohexylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,36 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 391,2

25

(194) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-((1*R*)-1-carboxy-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,51 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 338,14

(195) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(3-amino-propylamino)-5-nitro-pyrimidin

30 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,15 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 323,1

(196) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(3-(3-aminopropoxy-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin

(197) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(4-aminomethyl-piperidin-1-yl)-5-nitro-pyrimidin

35



- (198) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(3-(isopropylamino)-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,32 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 365,1
- 5 (199) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(2-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-1-ethylamino))-5-nitro-pyrimidin
- (200) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(3-(3-hydroxy-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octyl)-methylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,17 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 419,2
- 10 (201) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(3-hydroxy-1,3-dihydro-2-oxo-indol-3-yl-methylamino)-5-nitro-pyrimidin
- (202) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(2-(3-carboxy-2-methoxy-phenyl)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
15 HPLC/MS (Methode B): RT = 3,2 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 444,1
- (203) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(3-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,97 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 364,2
- 20 (204) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(bis-(2-hydroxy-ethyl)-amino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,41 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 354,1
- (205) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(4-nitrobenzylamino)-5-nitro-pyrimidin  
25 HPLC/MS (Methode B): RT = 3,49 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 401,2
- (206) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(2-aminocarbonyl-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin
- (207) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(1-carboxy-2-(1H-imidazol-4-yl)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
30 HPLC/MS (Methode B): RT = 1,67 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 404,15
- (208) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(1-carboxy-2,2-diphenyl-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,25 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 490,2
- 35 (209) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(3-carboxy-cyclohexylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,15 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 392,2

(210) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(4-(2-carboxy-1-ethyl)-cyclohexylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,41 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 420,3

5

(211) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(2-(3-hydroxyphenyl)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,29 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 386,2

(212) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(2-(1H-pyrazol-4-yl)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin

10 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,38 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 360,1

(213) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(3-(2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-propylamino)-5-nitro-pyrimidin

15 (214) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(1-methyl-piperidin-4-yl-methylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,28 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 377,2

(215) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(cis-4-hydroxy-cyclohexylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,92 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 364,2

20

(216) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(4-dimethylaminomethyl-cyclohexylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,15 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 357,1

25 (217) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(2-(imidazol-1-yl)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,26 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 371,1

(218) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(6-amino-1-hexylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,31 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 422,1

30

(219) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-N-methyl-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,46 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 434,1

- (220) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(N-methyl-N-(2-hydroxybenzyl)-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,3 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 443,1
- 5 (221) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(N-methyl-N-(2-cyano-1-ethyl)-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,27 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 390,1
- (222) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(3-(4-(1-pyrrolidiny)-butyl)-piperidin-1-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
10 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,87 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 516,1
- (223) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-((2*S*)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
15 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,85 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 407,2
- (224) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-((2*R*)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-5-trifluormethyl – pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,62 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 407,2  
20
- (225) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-(imidazolidin-2-on-1-yl)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl – pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,49 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 435,1
- 25 (226) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-(N-acetyl-N-methyl-aminomethyl)-piperidin-1-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,59 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 476,3
- (227) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-[N-(1-methyl-4-piperidiny-methyl)-N-methyl-amino]-5-trifluormethyl-pyrimidin  
30 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,4 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 434,2
- (228) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-methylpiperazino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,41 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 406,2  
35

(229) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(4-hydroxy-1-piperidiny)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,63 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 407,2

(230) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-dimethylamino-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

5 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,24 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 394,1

(231) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(3-(4-morpholinyl)-1-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,15 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 450,1

10

(232) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-carboxy-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,34 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 395,2

(233) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(3-(1H-1-imidazolyl)-1-propylamino)-5-trifluormethyl-

15 pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,01 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 431,1

(234) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(3-dimethylamino-1-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

20 HPLC/MS (Methode B): RT = 1,87 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 408,1

(235) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-diisopropylamino-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,5 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 450,3

25

(236) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(bis-(2-methoxyethyl)amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,44 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 439,2

(237) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(N-methyl-N-(2-methylamino-1-ethyl)-amino)-5-

30 trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,56 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 394,0

(238) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-(4-pyridyl)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,17 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 428,1

35

(239) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-aminosulfonyl-benzylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,72 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 492,2

(240) N2-(3,4-dichloro-phenyl)-N4-(2-methylamino-ethyl)-5-trifluormethyl-pyrimidine-2,4-  
5 diamin

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1(80). Schmelzpunkt: 147 °C

R<sub>f</sub> = 0,12 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,76 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 381; Abs. λ max = 270,3 nm

(241) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-pyridyl-methylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,31 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 414,2

(242) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-((3-chlor-5-trifluormethyl-2-pyridyl)-methylamino)-5-  
15 trifluormethyl-pyrimidin

(243) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-((4-ethoxycarbonyl-1H-pyrazol-5-yl)-methylamino)-5-  
trifluormethyl-pyrimidin

(244) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(3-nitrobenzylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,3 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 458,2

(245) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-(2-carboxy-1-ethyl)-1-piperidiny)-5-trifluormethyl-  
pyrimidin

25 HPLC/MS (Methode B): RT = 3,11 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 463,2

(246) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(3-(1-pyrrolidiny)-1-propylamino)-5-trifluormethyl-  
pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,26 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 434,1

(247) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(5-acetylamino-5-methoxycarbonyl-1-pentylamino)-5-  
trifluormethyl-pyrimidin

30 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,4 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 508,2

(248) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-((1-hydroxy-1-cyclohexyl)-methylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,16 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 435,1

5 (249) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-(1*H*-indol-3-yl)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,26 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 466,2

(250) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-(4-nitro-2-pyridyl-amino)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

10 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,99 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 488,1

(251) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-hydroxy-2-phenyl-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,02 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 443,1

15

(252) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-phenylamino-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,16 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 442,2

(253) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-(4-hydroxyphenyl)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

20

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,91 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 443,2

(254) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-(4-aminosulfonylphenyl)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

25

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,74 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 506,1

(255) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-(1-naphthylamino)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,6 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 492,2

30

(256) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-(4-nitrophenyl)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,33 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 472,2

(257) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(3-ethoxycarbonyl-1-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

35

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,14 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 437,2

(258) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(aminocarbonylmethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,33 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 380,1

5

(259) 4-[4-(2-Amino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-benzamid

Schmelzpunkt: 211-213 °C

R<sub>f</sub> = 0,04 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 2,79 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 341; Abs. λ max = 277,9 nm

10

(260) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-tert.-butyloxycarbonylamino-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,96 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 466,1

15

(261) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(1-ethyl-2-pyrrolidiny-methylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,52 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 434,2

(262) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-(1-pyrrolidiny)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

20

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,33 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 420,2

(263) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-tetrahydrofuryl-methylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

(264) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-(1-piperidiny)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

25

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,4 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 434,2

(265) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-hydroxy-1-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,63 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 381,1

30

(266) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2,3-dihydroxy-1-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,31 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 397,2

(267) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-diethylamino-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,39 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 422,1

35

- (268) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-(2-hydroxyethoxy)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,5 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 411,2
- 5 (269) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-hydroxy-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,46 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 367,2
- (270) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(3-diethylamino-1-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,26 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 436,2
- 10 (271) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(3-hydroxy-1-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,49 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 381,2
- (272) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
15 HPLC/MS (Methode B): RT = 3,23 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 430,1
- (273) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(4-hydroxy-3-methoxy-benzylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
20 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,89 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 459,1
- (274) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-methylsulfanyl-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,17 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 397,1
- 25 (275) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(3-methoxy-1-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,06 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 395,2
- (276) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2,2-dimethyl-3-dimethylamino-1-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
30 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,41 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 436,1
- (277) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2,2-dimethyl-3-hydroxy-1-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,03 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 409,2



- (278) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-cyanomethylamino-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,66 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 362,2
- (279) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(3-aminocarbonyl-1-piperidinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
5 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,6 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 434,2
- (280) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-acetyl-1-piperazinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,81 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 434,2
- 10 (281) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-(1-piperidinyl)-1-piperidinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,45 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 474,2
- (282) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-(morpholinocarbonylmethyl)-1-piperazinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
15 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,41 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 519,2
- (283) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-piperazino-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,31 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 392,2
- 20 (284) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(3-(4-(3-amino-1-propyl)-1-piperazinyl)-1-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 1,7 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 506,2
- (285) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(cis-4-carboxy-cyclohexylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
25
- (286) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(3-dibenzylamino-1-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,65 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 560,1  
30
- (287) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(N-[4-methoxycarbonyl-cyclohexyl]-N-[3-pyridylmethyl]amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,5 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 554,1
- 35 (288) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-acetyl-amino-ethylamino)-5-methoxymethyl-pyrimidin

- (289) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-phenyl-1-(4-phenyl-1-butyl-aminocarbonyl)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,73 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 602,28
- 5
- (290) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(1-aminocarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,61 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 500,24
- 10
- (291) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(1-dimethylaminomethylcarbonyl-4-piperidiny-methylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin
- (292) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(N-ethyl-N-(4-pyridylmethyl)-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin
- 15
- HPLC/MS (Methode B): RT = 2,66 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 435,2
- (293) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(3-phenyl-azepan-4-on-1-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,49 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 381,2
- 20
- (294) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-(3-hydroxy-1-propyl)-1-piperidiny)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,2 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 449,0
- (295) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-(8-methoxy-3,4-dihydro-1*H*-quinazolin-2-on-3-yl)-1-piperidiny)-5-trifluormethyl-pyrimidin
- 25
- HPLC/MS (Methode B): RT = 3,1 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 567,08
- (296) 4-{4-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino}-benzamid
- 30
- Schmelzpunkt: 228-229°C  
R<sub>f</sub> = 0,07 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)  
HPLC/MS (Methode G): RT = 2,61 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 409; Abs. λ max = 276 nm
- (297) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-piperaziny)-5-trifluormethyl-pyrimidin
- 35

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,02 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 443,1

(298) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-(4-cyanophenyl)-1-piperazinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

5 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,41 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 396,3

(299) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(1-benzyl-3-pyrrolidiny-l-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,54 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 482,2

10 (300) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(1-hydroxy-2-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,48 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 381,2

(301) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(3-(1-piperidiny-l)-1-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,08 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 448,1

15

(302) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(1-benzyl-4-piperidiny-l-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,41 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 496,2

(303) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-aminomethyl-benzylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

20 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,14 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 442,1

(304) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-aminobutylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,11 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 394,1

25 (305) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(3-amino-2,2-dimethyl-1-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,4 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 408,1

(306) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(trans-2-amino-cyclohexylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

30 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,61 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 420,1

(307) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-(2-(2-amino-1-ethoxy)-1-ethoxy)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,25 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 454,0

35

(308) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(3-amino-benzylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,16 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 428,2

(309) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(3-amino-2-hydroxy-1-propylamino)-5-trifluormethyl-

5 pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,11 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 396,1

(310) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-(2-amino-1-ethylsulfanyl)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

10 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,28 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 426,0

(311) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(N-[2-dimethylamino-1-ethyl]-N-ethyl-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,76 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 422,1

15

(312) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(N-[3-dimethylamino-1-propyl]-N-methyl-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,39 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 422,0

20 (313) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(3-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,09 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 463,1

(314) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(N-[2-cyano-1-ethyl]-N-[3-pyridylmethyl]-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

25

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,4 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 467,0

(315) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,48 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 469,1

30

(316) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(4-[bis-(4-methoxy-phenyl)]-methyl-1-piperazinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

(317) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(4-(3-methoxy-phenyl)-1-piperazinyl)-5-trifluormethyl-

35 pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,4 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 396,3

(318) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(N-benzyl-N-[2-cyano-1-ethyl]-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

5 HPLC/MS (Methode B): RT = 3,92 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 466,2

(319) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(N-benzyl-N-[2-hydroxy-1-ethyl]-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,4 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 457,1

10

(320) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(3-carboxy-1-propyl-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

(321) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(N-benzyl-N-[ethoxycarbonylmethyl]-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

15 HPLC/MS (Methode B): RT = 4,11 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 499,2

(322) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(N-[4-nitrobenzyl]-N-propyl-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 4,03 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 500,2

20

(323) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(cyano-phenyl-methylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

(324) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(N-benzyl-N-[4-hydroxy-1-butyl]-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

25 HPLC/MS (Methode B): RT = 3,43 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 485,2

(325) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(N-benzyl-N-[2-hydroxymethyl-1-cyclohexyl]-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,8 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 525,26

30

(326) N-1-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-3-yl)-carbaminsäure-tert-butylester

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1(80)

Schmelzpunkt: 198-200°C

35 R<sub>f</sub> = 0,44 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 99:1)

HPLC/MS (Methode K): RT = 4,37 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 493; Abs. λ max = 270,3 nm

(327) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-((1*S*)-1-carboxy-2-hydroxy-1-ethyl-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

5 HPLC/MS (Methode B): RT = 2 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 411

(328) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(5-carboxy-1-pentylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,7 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 437,0

10 (329) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(2-aminocarbonyl-1-carboxy-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

(330) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(2-carboxy-2-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,5 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 409

15

(331) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(1-carboxy-3-methyl-1-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

(332) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-((1*R*)-1-carboxy-2-hydroxy-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

20

(333) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-(2-amino-1-ethyl)-1-piperazinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,36 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 435,2

25

(334) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,7 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 420,1

(335) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(cis-2-amino-cyclohexylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

30 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,68 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 420,2

(336) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(N-methyl-N-[3-methylamino-1-propyl]-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

- (337) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(3-hydroxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,75 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 433,2
- 5 (338) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(3-amino-1-pyrrolidiny)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,24 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 392,2  
Schmelzpunkt: 157-158 °C  
R<sub>f</sub> = 0,03 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
HPLC/MS (Methode G): RT = 3,63 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 393; Abs. λ max = 272,2 nm
- 10 (339) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-benzyloxycarbonyl-1-piperaziny)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,99 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 526,2
- 15 (340) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(3-(2-(3-amino-1-propoxy)-1-ethoxy)-1-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,35 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 482,1
- (341) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(N-benzyl-N-[2-hydroxy-1-phenyl-1-ethyl]-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
20 HPLC/MS (Methode B): RT = 3,27 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 533,0
- (342) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(1-homopiperaziny)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,48 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 406,1
- 25 (343) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-(2-(2-hydroxy-1-ethoxy)-1-ethoxy)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,56 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 455,2
- 30 (344) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-(3-methoxycarbonylphenyl)-1-ethyl-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,37 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 485,2
- (345) 2-(3,4-Dichlor-phenylamino)-4-(2-hydroxy-3-(4-morpholiny)-1-propyl-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
35

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,19 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 466,1

(346) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(N-methyl-N-[2-nitrobenzyl]-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

5 HPLC/MS (Methode B): RT = 3,7 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 472,1

(347) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-carboxy-1-phenyl-1-ethyl-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,15 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 471,1

10

(348) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(N-methyl-N-[6-[N-methyl-N-(2-phenyl-1-ethyl)-amino]-1-hexyl]-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,92 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 554,1

15 (349) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-(2-(2-amino-1-ethyl)-phenyl)-1-ethyl-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,27 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 470,0

(350) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(N-[2-diethylamino-1-ethyl]-N-ethyl-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

20

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,86 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 450,1

(351) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-ethoxycarbonyl-1-piperidiny)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 4,01 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 463,2

25

(352) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-methyl-1-homopiperaziny)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,52 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 420,1

(353) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(N-cyanomethyl-N-butyl-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

30

(354) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(N-[2-dimethylamino-1-ethyl]-N-methyl-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,58 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 408,1



- (355) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-(1-pyrrolidinyl-methyl)-1-pyrrolidinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,67 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 460,1
- 5 (356) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(3-methoxycarbonylmethyl-1-piperidinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,59 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 463,3
- (357) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(3-(3-diethylamino-1-propyl)-1-piperidinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
10 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,94 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 504,1
- (358) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(5-hydroxy-2-methyl-2,8-diaza-spiro[5.5]undec-8-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,6 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 490,2  
15
- (359) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(3-(1-pyrrolidinyl-methyl)-1-piperidinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,74 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 474,1
- 20 (360) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(3-carboxy-1-piperidinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,12 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 435,2
- (361) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-(2-(2-dimethylamino-1-ethyl)-1-piperidinyl)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
25 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,2 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 505,2
- (362) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(3-(2-diethylaminomethyl-1-piperidinyl)-1-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,21 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 533,2  
30
- (363) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-piperazinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,16 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 515,2

(364) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(1-carboxy-2-(4-chlorophenyl)-1-ethyl-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,14 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 505,04

5 (365) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(carboxymethylaminocarbonylmethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 1,8 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 438

(366) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(carboxy-phenyl-methylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

10 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,85 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 457,22

(367) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(4'-hydroxy-biphenyl-4-ylmethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,28 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 505,1

15

(368) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(N-[4-amino-benzyl]-N-[2-methoxy-1-ethyl]-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,64 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 486,0

20 (369) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(4-hydroxy-benzylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,9 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 429,1

(370) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-diphenylmethoxy-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

25

(371) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(N-aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,55 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 394,1

30 (372) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-methylaminocarbonyl-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,5 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 408,1

(373) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-dimethylaminocarbonyl-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

35

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,69 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 422,1

(374) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-(4-methyl-1-piperazinyl)-carbonyl-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

5 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,2 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 477,1

(375) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-carboxy-3-thiazolidinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,84 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 439,11

10 (376) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-((*R*)-carboxy-(4-hydroxyphenyl)-methylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,4 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 473,13

(377) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(1-carboxy-5-benzoyloxycarbonylamino-1-pentylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

15

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,84 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 586,12

(378) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(1-(*1H*-benzimidazol-2-yl)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

20 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,65 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 467,1

(379) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-(4-ethoxycarbonyl-1-piperidinyl)-1-piperidinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,84 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 546,2

25

(380) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-(3-hydroxy-1-piperidinyl)-1-piperidinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,56 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 490,2

30 (381) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(*N*-methyl-*N*-[2-pyrazinyl-methyl]-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,06 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 429,2

(382) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-((*S*)-carboxy-(4-hydroxyphenyl)-methylamino)-5-

35 trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,39 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 473,33

(383) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(1-phenylsulfonyl-4-piperidinylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

5

(384) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-(4-hydroxyphenyl)-1-butylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,14 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 471,3

10 (385) (2-[2-(3,4-dichloro-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidine-4-ylamino]-ethyl)-methyl-carbaminsäure-tert-butylester

Schmelzpunkt: 140-141 °C

R<sub>f</sub> = 0,43 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode K): RT = 3,58 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 481; Abs. λ max = 266,5 nm

15

(386) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-(3-carboxy-1-propyl)-cyclohexylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,36 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 396,2

20 (387) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(4-(2-carboxy-1-ethyl)-cyclohexylmethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,05 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 491,3

(388) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(1-carboxy-2-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

25 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,76 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 409,2

(389) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-(2-hydroxyphenyl)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,16 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 443,2

30

(390) (1-[2-(4-Carbamoyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-3-yl)-carbaminsäure-tert-butylester

Schmelzpunkt: 225-228 °C

R<sub>f</sub> = 0,20 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

35 HPLC/MS (Methode G): RT = 3,70 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 467; Abs. λ max = 283,6 nm

(391) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(3-carboxy-benzylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,91 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 457,2

5 (392) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(6-tert.-butyloxycarbonylamino-1-hexylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,47 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 522,0

(393) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(3-tert.-butyloxycarbonylamino-1-propylamino)-5-

10 trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,28 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 480,0

(394) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(4-carboxy-1-methyl-4-piperidinylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

15 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,09 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 464,1

(395) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(1-carboxy-2-(2-chlorophenyl)-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,96 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 504,77

20

(396) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(N-benzyl-N-[1-methoxycarbonyl-1-ethyl]-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

(397) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(N-[ethoxycarbonylmethyl]-N-isopropyl-amino)-5-

25 trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,7 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 451

(398) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-(2-ethoxycarbonyl-1-ethyl)-1-pyrrolidinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

30 HPLC/MS (Methode B): RT = 3,42 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 477,2

(399) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(carbamimidoyl-methylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 1,74 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 379,13

(400) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(N-[4-hydroxycyclohexyl]-N-methylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,86 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 435,2

5 (401) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-(6-methoxy-1*H*-benzimidazol-2-yl)-1-ethyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,31 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 497,0

(402) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-carboxy-benzylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

10 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,59 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 457,26

(403) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-aminocarbonyl-1,3-dihydro-isoindol-5-yl-methylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,68 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 497,2

15

(404) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(3-(tert.-butoxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylmethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,61 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 548,0

20 (405) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-methyl-4-phenylaminocarbonylamino-2-butylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

(406) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(3-dimethylaminocarbonyl-1-piperidiny)-5-trifluormethyl-pyrimidin

25 HPLC/MS (Methode B): RT = 3,1 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 462,2

(407) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-hydroxy-cyclohexylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,96 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 421,2

30 (408) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-hydroxymethyl-1-piperidiny)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,62 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 421,1

(409) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(N-methyl-N-[2-pyridyl-methyl]-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

35 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,48 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 428,1

(410) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(N-methyl-N-[3-pyridyl-methyl]-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,91 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 443,2

5

(411) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(1-ethyl-3-piperidinylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,6 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 492,2

(412) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-dimethylamino-cyclohexylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

10

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,74 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 506,1

(413) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(4-(3-hydroxy-1-propyl)-1-piperidinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

15

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,46 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 367,2

(414) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(4-(3-hydroxy-1-propyl)-1-piperazinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,5 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 411,2

20

(415) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(N-methyl-N-[3-(4-pyridyl)-1-propyl]-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,5 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 456,1

25

(416) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(4-dimethylamino-2-phenyl-1-butylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,37 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 498,1

(417) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-(3-diethylamino-1-propyl)-1-piperidinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

30

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,92 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 504,1

(418) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(bis-[3-pyridylmethyl]-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,01 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 505,2

35

(419) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(4-(N-methyl-N-[2-methoxycarbonyl-1-ethyl]-amino)-1-piperidinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,23 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 506,12

5 (420) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-(4-(2*H*-pyridazin-3-on-6-yl)-phenyl)-1-ethylamino)-1-piperidinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

(421) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(3-(4-amino-3,5-dichlorophenyl)-1-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

10 HPLC/MS (Methode B): RT = 3,6 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 524,0

(422) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(4-(2-(N-[dimethylaminocarbonylmethyl]-N-methyl-amino)-1-ethyl-amino)-1-piperidinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,13 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 533,03

15

(423) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-(2-(2-diethylamino-1-ethoxy)-1-ethyl)-1-piperidinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,02 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 534,2

20 (424) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(4-(2-(2-diethylamino-1-ethoxy)-1-ethyl)-1-piperidinyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,67 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 534,2

(425) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(5-(3-carboxy-1-propyl)-indan-2-yl-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

25

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,16 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 525,2

(426) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(2-ethoxycarbonyl-1-(3-pyridyl)-1-ethyl-amino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

30 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,78 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 500,2

(427) 2-(3,4-Dichlorophenylamino)-4-(1,1-dimethyl-3-(2-oxo-3-pyridin-4-yl-imidazolidin-1-yl)-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,05 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 554,3

35



(428) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-methylpiperazino)-5-nitro-pyrimidin

Schmelzpunkt: 178-180°C

(429) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-hydroxy-1-piperidiny)-5-nitro-pyrimidin

5 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,76 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 350,2

(430) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-[2-(dimethylamino)-1-ethylamino]-5-nitro-pyrimidin

Schmelzpunkt: 179-181°C

10 (431) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-(4-morpholiny)-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,23 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 393,2

(432) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-carboxy-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin

Hergestellt aus der Verbindung 632 des Beispiels 1 durch nachträgliche Umsetzung mit 1N

15 Natronlauge in Tetrahydrofuran.

Schmelzpunkt: >300°C

Rf-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(433) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-(1H-1-imidazolyl)-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin

20 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,28 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 374,2

(434) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-dimethylamino-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin

Schmelzpunkt: 148-150°C

25 (435) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-diisopropylamino-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,4 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 393,2

(436) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(bis-(2-methoxyethyl)amino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,31 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 382,1

30

(437) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-methyl-N-(2-methylamino-1-ethyl)-amino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,4 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 337,0

(438) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(4-pyridyl)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin

35 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,26 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 371,1

- (439) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-aminosulfonyl-benzylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,89 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 435,2
- 5 (440) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-fluor-pyrimidin
- (441) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-pyridyl-methylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,15 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 357,1
- 10 (442) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-((3-chlor-5-trifluormethyl-2-pyridyl)-methylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,91 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 459,1
- (443) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-((4-ethoxycarbonyl-1H-pyrazol-5-yl)-methylamino)-5-nitro-pyrimidin  
15
- (444) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-nitrobenzylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,31 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 401,2
- 20 (445) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-(2-carboxy-1-ethyl)-1-piperidinyl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,08 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 406,2
- (446) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-(1-pyrrolidinyl)-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,31 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 377,2
- 25 (447) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(5-acetylamino-5-methoxycarbonyl-1-pentylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,66 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 451,2
- 30 (448) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-((1-hydroxy-1-cyclohexyl)-methylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,45 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 378,2
- (449) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(1H-indol-3-yl)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,64 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 409,2

- (450) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(4-nitro-2-pyridyl-amino)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,05 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 431,1
- (451) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-hydroxy-2-phenyl-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
5 HPLC/MS (Methode B): RT = 3,3 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 386,3
- (452) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-phenylamino-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,08 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 385,1
- 10 (453) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(4-hydroxyphenyl)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,24 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 386,2
- (454) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(4-aminosulfonylphenyl)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,85 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 449,1
- 15 (455) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(1-naphthylamino)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,8 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 435,2
- (456) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(4-nitrophenyl)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
20 HPLC/MS (Methode B): RT = 3,5 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 415,3
- (457) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-ethoxycarbonyl-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin  
Schmelzpunkt: 133-135°C
- 25 (458) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(aminocarbonylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,36 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 323,1
- (459) 4-[4-{3-Amino-pyrrolidin-1-yl}-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino)-benzamid  
Herstellung analog 1(80).
- 30 R<sub>f</sub> = 0,13 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)  
HPLC/MS (Methode G): RT = 2,59 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 367; Abs. λ max = 281,7 nm
- (460) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-tert.-butyloxycarbonylamino-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,24 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 409,1

- (461) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(1-ethyl-2-pyrrolidinyI-methylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,28 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 377,2
- (462) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(1-pyrrolidinyI)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
5 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,25 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 363,2
- (463) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-tetrahydrofuryI-methylamino)-5-nitro-pyrimidin
- (464) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(1-piperidinyI)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
10 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,3 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 377,1
- (465) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-hydroxy-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,85 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 324,2
- (466) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2,3-dihydroxy-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin  
15 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,41 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 340,2
- (467) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-diethylamino-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,27 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 365,2  
20
- (468) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(2-hydroxyethoxy)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,71 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 354,2
- (469) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-hydroxy-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
25 Schmelzpunkt: 226-228°C
- (470) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-diethylamino-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,35 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 379,2
- (471) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-hydroxy-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin  
30 Schmelzpunkt: 190-194°C
- (472) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,41 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 373,2  
35

- (473) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-hydroxy-3-methoxy-benzylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,15 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 402,1
- (474) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-methylsulfanyl-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
5 HPLC/MS (Methode B): RT = 3,46 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 340,1
- (475) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-methoxy-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin  
Schmelzpunkt: 148-150°C
- 10 (476) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2,2-dimethyl-3-dimethylamino-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,4 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 379,2
- (477) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2,2-dimethyl-3-hydroxy-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin  
15 HPLC/MS (Methode B): RT = 3,17 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 352,2
- (478) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-cyanomethylamino-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,49 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 305,14
- 20 (479) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-aminocarbonyl-1-piperidiny)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,69 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 377,2
- (480) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-acetyl-1-piperaziny)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,64 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 409,2  
25
- (481) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-(1-piperidiny)-1-piperidiny)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,31 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 377,2
- (482) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-(morpholinocarbonylmethyl)-1-piperaziny)-5-nitro-pyrimidin  
30 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,28 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 462,2
- (483) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-piperazino-5-nitro-pyrimidin  
Rf-Wert: 0,20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9:1:0,1)

(484) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-[4-(3-amino-1-propyl)-1-piperazinyl]-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,41 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 519,2

5 (485) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(cis-4-carboxy-cyclohexylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,38 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 392,0

(486) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-dibenzylamino-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,65 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 560,1

10

(487) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-[4-methoxycarbonyl-cyclohexyl]-N-[3-pyridylmethyl]amino)-5-nitro-pyrimidin

(488) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-dimethylaminomethyl-pyrimidin

15

(489) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-phenyl-1-(4-phenyl-1-butyl-aminocarbonyl)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,6 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 545

20

(490) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(1-aminocarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,66 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 443,2

25 (491) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(1-dimethylaminomethylcarbonyl-4-piperidiny-methylamino)-5-nitro-pyrimidin

(492) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-ethyl-N-[4-pyridylmethyl]amino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,38 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 385,1

30

(493) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-phenyl-azepan-4-on-1-yl)-5-nitro-pyrimidin

(494) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(3-hydroxy-1-propyl)-1-piperidiny)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,17 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 392,3

35

- (495) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-(8-methoxy-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-on-3-yl)-1-piperidinyl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,03 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 510,1
- 5 (496) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-(2-nitrophenyl)-1-piperazinyl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,6 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 456,0
- (497) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-piperazinyl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,34 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 396,2
- 10 (498) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-(4-cyanophenyl)-1-piperazinyl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,62 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 436,2
- (499) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(1-benzyl-3-pyrrolidinyl-amino)-5-nitro-pyrimidin  
15 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,58 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 425,3
- (500) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(1-hydroxy-2-propylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,74 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 324,2
- 20 (501) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-(1-piperidinyl)-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,36 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 391,2
- (502) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(1-benzyl-4-piperidinyl-amino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,47 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 439,2
- 25 (503) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-aminomethyl-benzylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,39 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 385,1
- (504) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-aminobutylamino)-5-nitro-pyrimidin  
30 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,24 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 337,1
- (505) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-amino-2,2-dimethyl-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,35 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 351,1
- 35 (506) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(trans-2-amino-cyclohexylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,5 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 363,2

(507) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(2-(2-amino-1-ethoxy)-1-ethoxy)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin

5 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,13 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 397,2

(508) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-amino-benzylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,26 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 371,1

10 (509) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-amino-2-hydroxy-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin

(510) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(2-amino-1-ethylsulfanyl)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,34 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 369,0

15 (511) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-[2-dimethylamino-1-ethyl]-N-ethyl-amino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,4 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 365,0

(512) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-[3-dimethylamino-1-propyl]-N-methyl-amino)-5-nitro-pyrimidin

20 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,25 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 365,1

(513) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 1,84 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 406,2

25 (514) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-[2-cyano-1-ethyl]-N-[3-pyridylmethyl]-amino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,38 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 410,2

(515) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl)-5-nitro-pyrimidin

30 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,28 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 412,1

(516) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-[bis-(4-methoxy-phenyl)]-methyl-1-piperazinyl)-5-nitro-pyrimidin

35 (517) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-(3-methoxy-phenyl)-1-piperazinyl)-5-nitro-pyrimidin



HPLC/MS (Methode B): RT = 3,51 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 441,2

(518) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-benzyl-N-[2-cyano-1-ethyl]-amino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,53 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 409,2

5

(519) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-benzyl-N-[2-hydroxy-1-ethyl]-amino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,27 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 400,2

(520) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-carboxy-1-propyl-amino)-5-nitro-pyrimidin

10 Hergestellt aus der Verbindung 457 des Beispiels 1 durch nachträgliche Umsetzung mit 1N Natronlauge in Tetrahydrofuran.

Schmelzpunkt: 258-260°C

(521) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-benzyl-N-[ethoxycarbonylmethyl]-amino)-5-nitro-pyrimidin

15 HPLC/MS (Methode B): RT = 3,76 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 442,2

(522) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-[4-nitrobenzyl]-N-propyl-amino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,87 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 443,2

20 (523) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(cyano-phenyl-methylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,91 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 459,1

(524) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-benzyl-N-[4-hydroxy-1-butyl]-amino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,45 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 378,2

25

(525) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-benzyl-N-[2-hydroxymethyl-1-cyclohexyl]-amino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,45 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 468,33

30 (526) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(1-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-ethyl-amino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,43 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 430,24

(527) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-((1*S*)-1-carboxy-2-hydroxy-1-ethyl-amino)-5-nitro-pyrimidin

35

- (528) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(5-carboxy-1-pentyl-amino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 380,0
- (529) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(1-carboxy-2-aminocarbonyl-1-ethyl-amino)-5-nitro-pyrimidin  
5 HPLC/MS (Methode B): RT = 1,88 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 381,15
- (530) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-carboxy-2-propyl-amino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,59 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 352,2
- 10 (531) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(1-carboxy-3-methyl-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,8 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 366,19
- (532) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-((1*R*)-1-carboxy-2-hydroxy-1-ethyl-amino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,03 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 354,19
- 15 (533) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-(2-amino-1-ethyl)-1-piperazinyl)-5-nitro-pyrimidin
- (534) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,28 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 363,2
- 20 (535) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(cis-2-amino-cyclohexylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,51 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 363,2
- (536) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-methyl-N-[3-methylamino-1-propyl]-amino)-5-nitro-  
25 pyrimidin
- (537) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-hydroxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,04 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 376,2
- 30 (538) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,16 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 335,1
- (539) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-benzyloxycarbonyl-1-piperazinyl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,57 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 469,2

- (540) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-(2-(3-amino-1-propoxy)-1-ethoxy)-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,46 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 425,2
- 5 (541) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-benzyl-N-[2-hydroxy-1-phenyl-1-ethyl]-amino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,66 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 476,1
- (542) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(1-homopiperazinyl)-5-nitro-pyrimidin  
10 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,22 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 349,1
- (543) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(2-(2-hydroxy-1-ethoxy)-1-ethoxy)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,73 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 398,2
- 15 (544) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(3-methoxycarbonylphenyl)-1-ethyl-amino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,58 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 428,2
- (545) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-hydroxy-3-(4-morpholinyl)-1-propyl-amino)-5-nitro-pyrimidin  
20 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,14 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 409,2
- (546) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-methyl-N-[2-nitrobenzyl]-amino)-5-nitro-pyrimidin
- 25 (547) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-carboxy-1-phenyl-1-ethyl-amino)-5-nitro-pyrimidin
- (548) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-methyl-N-[6-[N-methyl-N-(2-phenyl-1-ethyl)-amino]-1-hexyl]-amino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,95 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 497,4
- 30 (549) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(2-(2-amino-1-ethyl)-phenyl)-1-ethyl-amino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,65 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 413,2
- 35 (550) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-[2-diethylamino-1-ethyl]-N-ethyl-amino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,51 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 393,1

(551) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-ethoxycarbonyl-1-piperidinyl)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,81 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 406,2

5

(552) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-methyl-1-homopiperazinyl)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,26 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 363,2

(553) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-cyanomethyl-N-butyl-amino)-5-nitro-pyrimidin

10 HPLC/MS (Methode B): RT = 3,52 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 361,1

(554) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-[2-dimethylamino-1-ethyl]-N-methyl-amino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,21 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 351,1

15

(555) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(1-pyrrolidinyl-methyl)-1-pyrrolidinyl)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,41 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 403,2

(556) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-methoxycarbonylmethyl-1-piperidinyl)-5-nitro-pyrimidin

20 HPLC/MS (Methode B): RT = 3,47 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 406,2

(557) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-(3-diethylamino-1-propyl)-1-piperidinyl)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,75 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 447,4

25 (558) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(5-hydroxy-2-methyl-2,8-diaza-spiro[5.5]undec-8-yl)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,26 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 433,2

(559) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-(1-pyrrolidinyl-methyl)-1-piperidinyl)-5-nitro-pyrimidin

30 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,5 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 417,2

(560) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-carboxy-1-piperidinyl)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,83 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 378,2

- (561) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(2-(2-dimethylamino-1-ethyl)-1-piperidiny)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 1,82 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 448,2
- 5 (562) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-(2-diethylaminomethyl-1-piperidiny)-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 1,97 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 476,2
- (563) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-piperaziny)-5-nitro-pyrimidin  
10 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,04 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 458,3
- (564) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(1-carboxy-2-(4-chlorphenyl)-1-ethyl-amino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,13 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 448,25
- 15 (565) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(carboxymethylaminocarbonylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 1,93 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 381,29
- (566) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(carboxy-phenyl-methylamino)-5-nitro-pyrimidin  
20 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,87 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 400,2
- (567) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4'-hydroxy-biphenyl-4-ylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,4 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 448,1
- 25 (568) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-[4-amino-benzyl]-N-[2-methoxy-1-ethyl]-amino)-5-nitro-pyrimidin
- (569) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-hydroxy-benzylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,01 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 372,1
- 30 (570) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-diphenylmethoxy-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin
- (571) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-5-nitro-pyrimidin
- 35 (572) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-methylaminocarbonyl-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin

- (573) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-dimethylaminocarbonyl-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin
- (574) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(4-methyl-1-piperazinyl)-carbonyl-1-ethylamino)-5-nitro-  
5 pyrimidin
- (575) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-carboxy-3-thiazolidinyl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,6 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 382
- 10 (576) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-((*R*)-carboxy-(4-hydroxyphenyl)-methylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,44 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 416,2
- (577) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(1-carboxy-5-benzyloxycarbonylamino-1-pentylamino)-5-nitro-  
pyrimidin  
15 HPLC/MS (Methode B): RT = 3,01 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 529,14
- (578) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(1-(*1H*-benzimidazol-2-yl)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,21 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 410,1
- 20 (579) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-(4-ethoxycarbonyl-1-piperidinyl)-1-piperidinyl)-5-nitro-  
pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,6 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 489,3
- (580) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-(3-hydroxy-1-piperidinyl)-1-piperidinyl)-5-nitro-pyrimidin  
25 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,31 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 433,3
- (581) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(*N*-methyl-*N*-[2-pyrazinyl-methyl]-amino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,91 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 372,1
- 30 (582) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-((*S*)-carboxy-(4-hydroxyphenyl)-methylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,47 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 416,09
- (583) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(1-phenylsulfonyl-4-piperidinylamino)-5-nitro-pyrimidin
- 35 (584) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-(4-hydroxyphenyl)-1-butylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,38 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 414,3

(585) N-(2-Methyl-2-{2-[4-(morpholin-4-sulfonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-propyl)-acetamid

5 Schmelzpunkt: 69-70 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,39 (Kieselgel; Ethylacetat)

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,86 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 517; Abs./max 302 nm

(586) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-(3-carboxy-1-propyl)-cyclohexylamino)-5-nitro-pyrimidin

10

(587) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-(2-carboxy-1-ethyl)-cyclohexylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,41 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 434,3

15 (588) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(1-carboxy-2-propylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,95 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 352,2

(589) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(2-hydroxyphenyl)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin

20 (590) (2-[2-(4-Carbamoyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl)-3-yl)-methyl-carbaminsäure-tert-butylester

Schmelzpunkt: 186-187°C

R<sub>f</sub> = 0,24 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,58 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 455; Abs. λ max = 279,8 nm

25

(591) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-carboxy-benzylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,06 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 400,2

(592) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(6-tert.-butyloxycarbonylamino-1-hexylamino)-5-nitro-pyrimidin

30 HPLC/MS (Methode B): RT = 3,74 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 465,0

(593) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-tert.-butyloxycarbonylamino-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,41 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 423,0

35

- (594) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-carboxy-1-methyl-4-piperidinylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 1,67 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 407,3
- (595) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(1-carboxy-2-(2-chlorphenyl)-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
5 HPLC/MS (Methode B): RT = 3,1 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 448,18
- (596) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-benzyl-N-[1-methoxycarbonyl-1-ethyl]-amino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,72 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 442,2
- 10 (597) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-[ethoxycarbonylmethyl]-N-isopropyl-amino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,53 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 394,1
- 15 (598) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(2-ethoxycarbonyl-1-ethyl)-1-pyrrolidinyl)-5-nitro-pyrimidin
- (599) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(carbamidoyl-methylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 1,51 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 322,22
- 20 (600) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-[4-hydroxycyclohexyl]-N-methylamino)-5-nitro-pyrimidin
- (601) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(6-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl)-1-ethyl)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,31 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 440,1
- 25 (602) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-carboxy-benzylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,88 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 400,25
- (603) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-aminocarbonyl-1,3-dihydro-isoindol-5-yl-methylamino)-5-nitro-pyrimidin  
30 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,84 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 440,2
- (604) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-(tert.-butyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 3,97 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 491,0



(605) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-methyl-4-phenylaminocarbonylamino-2-butylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,18 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 470,1

5 (606) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-dimethylaminocarbonyl-1-piperidiny)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,99 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 405,2

(607) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-hydroxy-cyclohexylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,2 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 382,1

10

(608) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-hydroxymethyl-1-piperidiny)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,08 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 364,2

(609) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-methyl-N-[2-pyridyl-methyl]-amino)-5-nitro-pyrimidin

15 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,34 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 371,1

(610) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-methyl-N-[3-pyridyl-methyl]-amino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,26 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 371,1

20 (611) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(1-ethyl-3-piperidinylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,34 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 377,2

(612) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-dimethylamino-cyclohexylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,53 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 391,2

25

(613) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-(3-hydroxy-1-propyl)-1-piperidiny)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 3,16 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 392,2

(614) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-(3-hydroxy-1-propyl)-1-piperaziny)-5-nitro-pyrimidin

30 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,19 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 393,2

(615) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(N-methyl-N-[3-(4-pyridyl)-1-propyl]-amino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,39 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 399,2

35 (616) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-dimethylamino-2-phenyl-1-butylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,6 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 441,2

(617) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(3-diethylamino-1-propyl)-1-piperidiny)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,77 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 447,3

5

(618) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(bis-[3-pyridylmethyl]-amino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 1,85 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 448,2

(619) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-(N-methyl-N-[2-methoxycarbonyl-1-ethyl]-amino)-1-

10 piperidiny)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,11 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 449,3

(620) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(4-(2H-pyridazin-3-on-6-yl)-phenyl)-1-ethylamino)-1-

piperidiny)-5-nitro-pyrimidin

15

(621) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(3-(4-amino-3,5-dichlorphenyl)-1-propylamino)-5-nitro-pyrimidin

(622) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-(2-(N-[dimethylaminocarbonylmethyl]-N-methyl-amino)-1-

20 ethyl-amino)-1-piperidiny)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,21 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 476,34

(623) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-(2-(2-diethylamino-1-ethoxy)-1-ethyl)-1-piperidiny)-5-nitro-pyrimidin

25

(624) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(4-(2-(2-diethylamino-1-ethoxy)-1-ethyl)-1-piperidiny)-5-nitro-pyrimidin

(625) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(5-(3-carboxy-1-propyl)-indan-2-yl-

30 amino)-5-nitro-pyrimidin

(626) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-ethoxycarbonyl-1-(3-pyridyl)-1-ethyl-amino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,43 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 443,2

35

(627) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(1,1-dimethyl-3-(2-oxo-3-pyridin-4-yl-imidazolidin-1-yl)-propylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,4 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 497,0

- 5 (628) 2-(2-Brom-benzylamino)-4-(S-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-pyrimidin  
Hergestellt aus 2-Chlor-4-thiocyanato-5-nitro-pyrimidin, 2-Brombenzylamin und Hünigbase in Dioxan, Eindampfen des Reaktionsgemisches und weitere Umsetzung mit Thiomorpholin-S-oxid und Hünigbase in DMF. (Das Zwischenprodukt wurde nicht isoliert.)  
Smp.: 246-250°C
- 10 Rf = 0.41 (Kieselgel; Cyclohexan:Essigsäureethylester:Methanol = 10 : 8 : 2)

(629) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-morpholino-5-nitro-pyrimidin

Schmelzpunkt: 218-220°C

- 15 (630) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(2-cyanethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
Schmelzpunkt: 203°C

(631) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(ethoxycarbonylmethylamino)-5-nitro-pyrimidin

Schmelzpunkt: 202-204°C

- 20 (632) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-[2-(ethoxycarbonyl)ethylamino]-5-nitro-pyrimidin  
Schmelzpunkt: 163-165°C

(633) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-[3-(dimethylamino)propylamino]-5-nitro-pyrimidin

- 25 Schmelzpunkt: 168-170°C

(634) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-hydroxyethylamino)-5-nitro-pyrimidin

Schmelzpunkt: 196°C

- 30 (635) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-methoxyethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
Schmelzpunkt: 165°C

(636) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-[2-(dimethylamino)ethylamino]-5-nitro-pyrimidin

Schmelzpunkt: 175-176°C

- (637) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-morpholinoethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
Schmelzpunkt: 190°C
- 5 (638) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-[4-(dimethylamino)butylamino]-5-nitro-pyrimidin  
Schmelzpunkt: 110°C
- (639) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-[(2-ethoxycarbonyl-ethyl)amino]-5-nitro-pyrimidin  
Schmelzpunkt: 137°C
- 10 (640) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-[2-(methansulfonylamino)ethylamino]-5-nitro-pyrimidin  
Hergestellt aus der Verbindung 140 des Beispiels 1 durch nachträgliche Umsetzung mit  
Methansulfonylchlorid/Triethylamin.  
Schmelzpunkt: 231-235°C
- 15 (641) 2-(4-Chlorphenylamino)-4-(carboxymethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
Hergestellt aus der Verbindung 631 des Beispiels 1 durch nachträgliche Umsetzung mit 1N  
Natronlauge in Tetrahydrofuran.  
Schmelzpunkt: >300°C  
Rf-Wert: 0,36 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
- 20 (642) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-[(2-carboxyethyl)amino]-5-nitro-pyrimidin  
Hergestellt aus der Verbindung 639 des Beispiels 1 durch nachträgliche Umsetzung mit 1N  
Natronlauge in Tetrahydrofuran.  
Rf-Wert: 0,16 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigsäureethylester/Methanol = 7:2:1)
- 25 (643) 2-(3-Bromphenylamino)-4-[1-hydroxy-3-methyl-2-butylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin  
Hergestellt aus der Verbindung 5 des Beispiels 3.
- (644) 2-[4-(1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl-methyl)-phenylamino]-4-morpholino-5-  
30 trifluormethyl-pyrimidin  
Schmelzpunkt: 172°C
- (645) 2-[4-(1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl-methyl)-phenylamino]-4-(4-methyl-1-  
piperaziny)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
35 Schmelzpunkt: 217°C (Zersetzung)

(646) 2-[4-(1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl-methyl)-phenylamino]-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin

Schmelzpunkt: 350°C (Zersetzung)

5

(647) 2-[4-(1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl-methyl)-phenylamino]-4-[(2-carboxyethyl)amino]-5-trifluormethyl-pyrimidin

Schmelzpunkt: 120°C (Zersetzung)

Hergestellt unter Verwendung von beta-Alanin in Natronlauge.

10

(648) 2-[4-(1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl-methyl)-phenylamino]-4-(trans-4-dimethylamino-cyclohexylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-dihydrochlorid

Schmelzpunkt: 293°C (Zersetzung)

15

(649) 2-[4-(1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl-methyl)-phenylamino]-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-dihydrochlorid

Schmelzpunkt: 205°C (Zersetzung)

(650) 4-[4-(2-Methylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-benzamid

20 Herstellung analog 1(80).

Schmelzpunkt: 187-190 °C

R<sub>f</sub> = 0,08 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 2,45 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 355; Abs. λ max = 277,9 nm

25

(651) N-{2-[2-(3-Dimethylsulfamoyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

Schmelzpunkt: 202-203 °C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,57 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,33 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 447; Abs./max 235 nm

30

(652) N-{2-[5-Bromo-2-(4-dimethylsulfamoyl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

Schmelzpunkt: 226

R<sub>f</sub>-Wert: 0,42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

35 HPLC/MS (Methode D): RT = 4,84 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 459; Abs./max 273 nm

(653) N-(2-{2-[3-(Morpholin-4-sulfonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-acetamid

Schmelzpunkt: 214°C

5 Rf-Wert: 0,51 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,31 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 489; Abs./max 235 nm

(654) N-{2-[2-(1-Methyl-1H-indazol-6-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

10 Schmelzpunkt: 260-261 °C

Rf-Wert: 0,39 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 4,78 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 394; Abs./max 250 nm

(655) N-{2-[2-(1-Methyl-1H-indazol-5-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

15

Schmelzpunkt: 265-266 °C

Rf-Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 4,47 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 394; Abs./max 254 nm

(656) N-{2-[2-(2-Methyl-2H-indazol-6-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

20

Schmelzpunkt: 254-255 °C

Rf-Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 4,45 min.; [M-H]<sup>-</sup> = 394; Abs./max 250 nm

25

(657) {2-[5-Bromo-2-(3-dimethylsulfamoyl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

Schmelzpunkt: 192 °C

Rf-Wert: 0,43 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 4,75 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 459; Abs. λ max = 268 nm

30

(658) N-(2-{5-Bromo-2-[3-(morpholin-4-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-acetamid

Schmelzpunkt: 212 °C

Rf-Wert: 0,47 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

35 HPLC/MS (Methode D): RT = 4,76 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 501; Abs. λ max = 268 nm

(659) N-(2-{2-[4-(2-Dimethylamino-ethyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-acetamid Schmelzpunkt: 110 °C

$R_f = 0,13$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 1:2)

5 HPLC/MS (Methode D): RT = 1,96 min.;  $[M+H]^+ = 411$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 256$

(660) N-{2-[2-(4-Piperidin-1-ylmethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

Schmelzpunkt: 223-226 °C

10  $R_f = 0,23$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 1:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 3,94 min.;  $[M+H]^+ = 437$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 265$  nm

(661) 1-{3-[5-Bromo-2-(3,4-dichloro-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

15 Schmelzpunkt: 234 °C

$R_f = 0,56$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode C): RT = 4,30 min.;  $[M+H]^+ = 460$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 274$  nm

(662) 1-{3-[5-Bromo-2-(3,4-dichloro-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

20 Schmelzpunkt: 216-218 °C

$R_f = 0,55$  (Methylenchlorid: Methanol = 5:1)

HPLC/MS (Methode C): RT = 3,11 min.;  $[M+H]^+ = 435$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 278$

(663) 4-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-bromo-pyrimidin-2-ylamino]-benzamid

Schmelzpunkt: 265-266 °C

$R_f = 0,22$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 3,93 min.;  $[M+H]^+ = 395$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 278$

(664) N-(2-{2-[3-(Benzyl-methyl-sulfamoyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-acetamid

Schmelzpunkt: 126 °C

$R_f = 0,61$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 6,33 min.;  $[M+H]^+ = 523$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 238$  nm

- (665) N-(2-{2-[3-(4-Methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-acetamid  
Schmelzpunkt: 247 °C  
 $R_f = 0.44$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
5 HPLC/MS (Methode D): RT = 4,36 min.;  $[M+H]^+ = 502$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 234$  nm
- (666) 4-{4-[(3-Aminomethyl-cyclohexylmethyl)-amino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino}-benzamid  
Schmelzpunkt: 209-212°C  
10  $R_f = 0,03$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)  
HPLC/MS (Methode G): RT = 2,87 min.;  $[M+H]^+ = 423$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 279,8$  nm
- (667) N-{2-[2-(4-Morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid  
15 Schmelzpunkt: 70 °C  
 $R_f = 0.69$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
HPLC/MS (Methode D): RT = 3,98 min.;  $[M+H]^+ = 439$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 266$  nm
- (668) N-{2-[2-(4-Cyano-3-trifluormethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid  
20 Schmelzpunkt: 237 °C  
 $R_f = 0.50$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
HPLC/MS (Methode D): RT = 6,35 min.;  $[M+H]^+ = 433$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 318$  nm
- (669) N-{2-[2-(3-Chloro-4-cyano-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid  
25 Schmelzpunkt: 250 °C  
 $R_f = 0.45$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
HPLC/MS (Methode D): RT = 6,20 min.;  $[M+H]^+ = 399$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 309$  nm  
30
- (670) 1-(2-{[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-yl]-methyl-amino}-ethyl)-pyrrolidin-2-on  
Schmelzpunkt: 164 °C  
 $R_f = 0.11$  (Kieselgel; Hexan: Essigsäureethylester = 1:1)  
35 HPLC/MS (Methode D): RT = 6,862 min.;  $[M+H]^+ = 450$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 270$  nm



(671) 1-{2-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-pyrrolidin-2-on

Schmelzpunkt: 218 °C

5  $R_f = 0.23$  (Kieselgel; Hexan: Essigsäureethylester = 1:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 6,496 min.;  $[M+H]^+ = 436$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 274$  nm

(672) 4-[4-(4-Methansulfonylamino-piperidin-1-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-N,N-dimethyl-phenylsulfonamid

10 Schmelzpunkt: 218 °C

$R_f = 0.46$  (Kieselgel; Hexan: Essigsäureethylester = 33:67)

HPLC/MS (Methode D): RT = 6,353 min.;  $[M+H]^+ = 523$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 294$  nm

(673) 4-{4-[4-(Methanesulfonyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino}-N,N-dimethyl-Phenylsulfonamid

15 Schmelzpunkt: 226 °C

Schmelzpunkt: 226 °C

$R_f = 0.27$  (Kieselgel; Hexan: Essigsäureethylester = 1:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 6,652 min.;  $[M+H]^+ = 537$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 294$  nm

20 (674) 3-[2-(1-Methyl-1H-indazol-6-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propylamin  
4,7 g N-Z-1,3-Diaminopropan Hydrochlorid, 10 ml Hünig Base und 5,2 g 2-(1-Methyl-1H-indazol-6-ylamino)-4-chloro-5-trifluormethyl-pyrimidin werden in 160ml Dioxan suspendiert und mit DMF versetzt bis alle Komponenten gelöst sind. Nach 17 Stunden bei 80 °C wird der Ansatz in Ethylacetat aufgenommen, mit H<sub>2</sub>O extrahiert, die organische Phase anschließend getrocknet und einrotiert. Das Produkt wird mit Toluol: Ethylacetat (1:1) über Kieselgel chromatographiert.  
25 Das Zwischenprodukt wird in Ethanol, Methanol und Toluol (4:1:3, 800ml) gelöst, 1 g Pd(OH)<sub>2</sub> zugegeben und bei 50 psi und 40 °C über 28 Stunden hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und dem Einengen der Lösung bleibt das Produkt zurück.

Schmelzpunkt: 201 °C, Subl.

30  $R_f = 0,15$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode B): RT = 4,35 min.;  $[M+H]^+ = 366$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 226$  nm

(675) N-{1-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-yl]-piperidin-4-yl}-methansulfonamid

35 Schmelzpunkt: 200 °C

$R_f = 0.42$  (Kieselgel; Hexan: Essigsäureethylester = 1:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 7,105 min.;  $[M+H]^+ = 486$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 274$  nm

(676) (4-Chloro-phenyl)-[4-(1-oxo-1,4-thiomorpholin-4-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-yl]-amin

5 Schmelzpunkt: 213-216 °C

$R_f = 0.42$  (Kieselgel; Hexan: Essigsäureethylester = 2:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 6,015 min.;  $[M+H]^+ = 391$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 259$  nm

(677) (3-Chloro-phenyl)-[4-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-yl]-amin

10 Schmelzpunkt: 146-147 °C

$R_f = 0.66$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,203 min.;  $[M+H]^+ = 435$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 271$  nm

(678) 1-{3-[2-(3,5-Dichloro-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-

15 pyrrolidin-2-on

Schmelzpunkt: 174-175 °C

$R_f = 0.10$  (Kieselgel; Hexan: Essigsäureethylester = 1:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 6,309 min.;  $[M+H]^+ = 450$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 230$  nm

20 (679) (3-Chloro-phenyl)-[4-(1-oxo-1-thiomorpholin-4-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-yl]-amin

Schmelzpunkt: 214-217 °C

$R_f = 0.51$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,571 min.;  $[M+H]^+ = 391$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 270$  nm

25 (680) (4-Chloro-phenyl)-[4-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-yl]-amin

Schmelzpunkt: 164-166 °C

$R_f = 0.43$  (Kieselgel; Hexan: Essigsäureethylester : Methanol = 5:4:1)

(681) {1-[2-(4-Chloro-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-yl]-piperidin-4-yl}-

30 essigsäuremethylester

$R_f = 0.86$  (Kieselgel; Hexan: Essigsäureethylester = 1:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 7,521 min.;  $[M+H]^+ = 429$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 266$  nm

(682) {1-[2-(4-Chloro-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-yl]-piperidin-4-yl}-essigsäure

35 Schmelzpunkt: 200-201 °C

$R_f = 0.44$  (Kieselgel; Hexan: Essigsäureethylester = 1:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 6,623 min.;  $[M+H]^+ = 415$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 270$  nm

- 5 (683) N,N-Dimethyl-4-{4-[2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-ethylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino}-phenylsulfonamid

Schmelzpunkt: 258-261 °C

$R_f = 0.14$  (Kieselgel; Hexan: Essigsäureethylester = 1:2)

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,828 min.;  $[M+H]^+ = 473$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 302$  nm

- 10 (684) N,N-Dimethyl-4-(4-{methyl-[2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-amino}-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino)-benzolsulfonamid

Schmelzpunkt: 147-150 °C

$R_f = 0.13$  (Kieselgel; Hexan: Essigsäureethylester = 2:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 6,15 min.;  $[M+H]^+ = 487$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 290$  nm

15

- (685) N-(1,1-Dimethyl-2-{2-[4-(morpholin-4-sulfonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-acetamid

Schmelzpunkt: 105-107 °C

$R_f = 0.39$  (Kieselgel; Essigsäureethylester)

- 20 HPLC/MS (Methode D): RT = 5,89 min.;  $[M+H]^+ = 517$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 302$  nm

- (686) N4-Methyl-N4-(2-methylamino-ethyl)-N2-[4-(morpholin-4-sulfonyl)-phenyl]-5-trifluormethyl-pyrimidin-2,4-diamin formiat

Schmelzpunkt: 184-186 °C

- 25  $R_f = 0.09$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 4,83 min.;  $[M+H]^+ = 475$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 302$  nm

- (687) N,N-Dimethyl-4-{4-[methyl-(2-methylamino-ethyl)-amino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino}-benzolsulfonamid hydrochlorid

- 30 Schmelzpunkt: 235-238 °C

$R_f = 0.10$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 4,86 min.;  $[M+H]^+ = 433$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 298$  nm

- 35 (688) (2-{2-[4-(Morpholin-4-sulfonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-kohlenensäure benzyl ester

Schmelzpunkt: 166-169 °C

R<sub>f</sub> = 0.61 (Kieselgel; Essigsäureethylester)

HPLC/MS (Methode D): RT = 6,64 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 581; Abs. λ max = 306 nm

- 5 (689) N4-(2-Amino-ethyl)-N2-[4-(morpholin-4-sulfonyl)-phenyl]-5-trifluormethyl-pyrimidin-2,4-diamin

Schmelzpunkt: 169-170 °C

R<sub>f</sub> = 0.20 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 1:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 4,88 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 447; Abs. λ max = 302 nm

10

- (690) N-(2-{{2-(4-Dimethylsulfamoyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-yl}-methyl-amino}-ethyl)-N-methyl-acetamid

Schmelzpunkt: 156-158 °C

R<sub>f</sub> = 0.17 (Kieselgel; Essigsäureethylester)

- 15 HPLC/MS (Methode D): RT = 6,12 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 475; Abs. λ max = 282 nm

- (691) N-Methyl-N-[2-(methyl-{2-[4-(morpholin-4-sulfonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-yl}-amino)-ethyl]-acetamid

Schmelzpunkt: 158-161 °C

- 20 R<sub>f</sub> = 0.15 (Kieselgel; Essigsäureethylester)

HPLC/MS (Methode D): RT = 6,04 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 517; Abs. λ max = 294 nm

- (692) N-(2-{2-[4-(Propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-acetamid

- 25 Schmelzpunkt: 198-200 °C

R<sub>f</sub> = 0.60 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode C): RT = 3,97 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 446; Abs. λ max = 302 nm

- (693) 4-[4-(3-Amino-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-benzamid

- 30 Die Verbindung wurde analog Beispiel 1(674) erhalten.

- (694) N,N-Dimethyl-4-[4-(3,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-phenylsulfonamid

Schmelzpunkt: 230 °C Zersetzung

- 35 R<sub>f</sub> = 0.28 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,20 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 468; Abs.  $\lambda$  max = 286, 302 nm

(695) [4-(Morpholin-4-sulfonyl)-phenyl]-[4-(3,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-yl]-amin

5 Schmelzpunkt: >270 °C Zersetzung

R<sub>f</sub> = 0.33 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,30 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 510; Abs.  $\lambda$  max = 302 nm

(696) {3-[2-(1-Methyl-1H-indazol-6-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-carbaminsäure-benzylester

Schmelzpunkt: 139 °C

R<sub>f</sub> = 0,30 (Kieselgel; Toluol: Essigsäureethylester = 1:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 6,37 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 500; Abs.  $\lambda$  max = 250 nm

15

#### Beispiel 2

2-(4-Carboxyphenylamino)-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin-hydrochlorid

Zu 173 mg 2-Chlor-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin (Verbindung (1) des Beispiels II) in 5 ml Ethanol werden bei Raumtemperatur 100 mg 4-Aminobenzoesäure in 5 ml  
20 Ethanol gegeben. Man gibt zwei Tropfen konzentrierter Salzsäure hinzu und rührt 12 h. Dann werden 50 ml Wasser zugegeben. Der Niederschlag wird abgesaugt und an der Luft getrocknet. Der Rückstand wird mit 30 ml Methylenchlorid gerührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 135 mg (51 % der Theorie), Smp: 290°C (Zersetzung)

R<sub>f</sub> = 0.2 (Kieselgel; Methylenchlorid:Methanol = 9:1)

25

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethylsulfanyl-pyrimidin-hydrochlorid

30 Smp: 196°C

R<sub>f</sub> = 0.5 (Kieselgel; Methylenchlorid:Methanol:konz.Ammoniak = 16 : 3 : 1)

Hergestellt aus der Verbindung (3) des Beispiels II.

(2) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-brom-pyrimidin-hydrochlorid

35 Smp: 260°C (Zersetzung)

Hergestellt aus der Verbindung (4) des Beispiels II.

(3) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-hydrochlorid

5 Smp: 227°C

Hergestellt aus der Verbindung des Beispiels II.

(4) N-{2-[2-(4-Amino-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid  
Zu 3 g N-[2-(2-Chloro-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-acetamid in 25 ml Eisessig

10 werden 6,9 g p-Phenylendiamin gegeben und der Ansatz über 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abziehen der Essigsäure unter reduziertem Druck wird das Rohprodukt in Methylenchlorid aufgenommen und mit 2 M Natriumcarbonatlösung extrahiert. Die wässrige Phase wäscht man mit Methylenchlorid, vereint die organischen Phasen und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Einengen wird das Material über Kieselgel mit

15 Methylenchlorid/Isopropanol (20:1) chromatographiert. Ausbeute: 3g

Schmelzpunkt: 175 °C Zersetzung

$R_f = 0.35$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Isopropanol = 8:2)

APCI-MS  $[M+H]^+ = 355$

1H-NMR( $D_6$ -DMSO, 300MHz)  $\delta$ : 1.80 (s, 3 H), 3.25 (m, 2 H), 3.47 (m, 2 H), 4.78 (bs, 2 H),  
20 6.50 (d, 2 H), 6.93 (bs, 2 H), 7.29 (d, 2 H), 7.90 (t, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H).

(5) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-methylsulfanyl-pyrimidin-hydrochlorid

Hergestellt aus der Verbindung (2) des Beispiels II.

25 Smp: 220°C

(6) 2-(1-Naphthylamino)-4-[N-(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-N-methyl-amino]-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,55 min.;  $[M+H]^+ = 394,2$

30 (7) 2-(4-Bromphenylamino)-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 5.83min.;  $[M+H]^+ = 420.1$

(8) 2-(4-Aminosulfonyl-phenylamino)-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode A): RT = 4.95min.;  $[M+H]^+ = 419.1$

(9) 2-(3-Chlor-phenylamino)-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.84min.; [M+H]<sup>+</sup> = 374.1

(10) 2-(3-Nitro-phenylamino)-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

Schmelzpunkt: 201-204 °C

5 R<sub>f</sub> = 0.60 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,398 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 385; Abs. λ max = 266 nm

(11) 2-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl)amino-phenylamino)-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.15min.; [M+H]<sup>+</sup> = 447.2

10

(12) 2-(3-Brom-phenylamino)-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

R<sub>f</sub> = 0.60 (Kieselgel; Cyclohexan: Essigsäureethylester = 1:2)

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,68 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 419; Abs. λ max = 254 nm

15 (13) 2-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 6.71min.; [M+H]<sup>+</sup> = 442.1

(14) 2-(4-Brom-3-chlor-phenylamino)-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 6.57min.; [M+H]<sup>+</sup> = 454.0

20 (15) 2-(3,5-Dichlor-phenylamino)-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 6.73min.; [M+H]<sup>+</sup> = 408.1

(16) 2-(4-Chlor-phenylamino)-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.71min.; [M+H]<sup>+</sup> = 374.1

(17) 2-(4-Morpholino-phenylamino)-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.22min.; [M+H]<sup>+</sup> = 402.2

25

(18) 2-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl)amino-phenylamino)-4-(N-(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-N-methyl-amino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.89min.; [M+H]<sup>+</sup> = 451.2

(19) 2-(4-Diethylaminomethyl-phenylamino)-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 4.7min.; [M+H]<sup>+</sup> = 402.2

(20) 2-(1,3-Dihydro-2-oxo-indol-6-ylamino)-4-[N-(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-N-methyl-  
5 amino]-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.51min.; [M+H]<sup>+</sup> = 399.2

(21) 2-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl)amino-phenylamino)-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode A): RT = 5.46min.; [M+H]<sup>+</sup> = 424.2

10 (22) 2-(3-Hydroxy-4-methyl-phenylamino)-4-(trans-4-hydroxy-cyclohexylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 1,61 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 383,3

(23) 2-(3-Hydroxy-4-methyl-phenylamino)-4-[N-(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-N-methyl-amino]-  
15 5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,2 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 374,2

(24) 2-(6-Indazolylamino)-4-[N-(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-N-methyl-amino]-5-nitro-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 2,26 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 384,2

20

(25) 2-(1-Naphthylamino)-4-(trans-4-hydroxy-cyclohexylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

(26) 2-(4-(3-Diethylamino-1-propyloxy)-phenylamino)-4-(2-pyridyl-methylamino)-5-nitro-pyrimidin

25 HPLC/MS (Methode B): RT = 1,26 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 452,3

(27) 2-(3-Hydroxy-4-methyl-phenylamino)-4-(2-acetylamino-1-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin

HPLC/MS (Methode B): RT = 1,49 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 370,2

30



- (28) 2-(4-Benzylaminocarbonyl-phenylamino)-4-[N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-amino]-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,47 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 423,2
- 5 (29) 2-(3-Carboxy-phenylamino)-4-[N-(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-N-methyl-amino]-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,21 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 388,2
- (30) 2-(5-Carboxy-2-naphthylamino)-4-(2-acetylamino-1-ethylamino)-5-nitro-pyrimidin  
10 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,22 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 411,2
- (31) 2-(5-Carboxy-2-naphthylamino)-4-(2-pyridyl-methylamino)-5-nitro-pyrimidin
- (32) 2-(5-Carboxy-2-naphthylamino)-4-(ethoxycarbonyl-methylamino)-5-nitro-pyrimidin  
15 HPLC/MS (Methode B): RT = 2,71 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 412,2
- (33) 2-(4-Phenylaminocarbonyl-phenylamino)-4-[N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-amino]-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 2,56 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 409,2  
20
- (34) 2-(4-(4-Methyl-1-piperazinyl)-phenylamino)-4-[N-(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-N-methyl-amino]-5-nitro-pyrimidin  
HPLC/MS (Methode B): RT = 1,77 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 442,3
- 25 (35) 2-(3,4-Dichlorphenylamino)-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-methyl-pyrimidin-hydrochlorid  
Schmelzpunkt: 254°C
- (36) 1-{3-[2-(1H-Benzotriazol-5-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-one  
30 R<sub>f</sub> = 0.16 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)  
Schmelzpunkt: 118 °C
- (37) 1-{3-[2-(1H-Benzimidazol-5-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-one  
35 Schmelzpunkt: 110-113 °C

$R_f = 0.43$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,00 min.;  $[M+H]^+ = 420$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 246$  nm

(38) 1-{3-[2-(1H-Indazol-6-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-one

$R_f = 0.18$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

Schmelzpunkt: 210 °C

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,20 min.;  $[M+H]^+ = 420$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 246$  nm

(39) 1-{3-[2-(1H-Indazol-5-ylamino)-5-trifluormethyl-2,3-dihydro-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

$R_f = 0.27$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

Schmelzpunkt: 202 °C

HPLC/MS (Methode D): RT = 4,50 min.;  $[M+H]^+ = 420$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 237$  nm

(40) N-{2-[5-Chloro-2-(1H-indazol-6-ylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

Schmelzpunkt: >260 °C Zersetzung

$R_f = 0,29$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,04 min.;  $[M+H]^+ = 346$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 284$  nm

(41) N,N-Dimethyl-4-{4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino}-phenylsulfonamid

$R_f = 0.43$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

Schmelzpunkt: 190 - 193 °C

HPLC/MS  $[M-H]^- = 485$

(42) N-{2-[2-(1H-Benzotriazol-5-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

$R_f = 0.17$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

Schmelzpunkt: >300 °C, Zersetzung

(43) N-{2-[2-(1H-Benzimidazol-5-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

$R_f = 0.33$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

Schmelzpunkt: 208-210 °C

HPLC/MS (Methode D): RT = 3,90 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 380; Abs. λ max = 240 nm

(44) N-{2-[2-(1H-Indazol-6-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

5 R<sub>f</sub> = 0.21 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

Schmelzpunkt: >300 °C

HPLC/MS (Methode D): RT = 4,80 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 380; Abs. λ max = 244 nm

(45) N-{2-[2-(1H-Indazol-5-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

10 R<sub>f</sub> = 0.17 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

Schmelzpunkt: >300 °C Zersetzung

HPLC/MS (Methode D): RT = 4,20 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 380; Abs. λ max = 246 nm

(46) N-(2-{2-[4-(2H-Tetrazol-5-yl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-  
15 acetamid

Schmelzpunkt: >300 °C Zersetzung

R<sub>f</sub> = 0.86 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 1:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,00 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 408; Abs. λ max = 290 nm

20 (47) N-{2-[2-(4-Dimethylsulfamoyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-  
acetamid

Schmelzpunkt: 204 °C

R<sub>f</sub> = 0,79 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,60 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 447; Abs. λ max = 300 nm

25

(48) 1-{3-[5-Chloro-2-(1H-indazol-6-ylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

Schmelzpunkt: 188-191 °C

R<sub>f</sub> = 0,41 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,23 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 386; Abs. λ max = 249 nm

30

(49) N,N-Dimethyl-4-{4-[2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-ethylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino}-phenylsulfonamid

Schmelzpunkt: 163-164 °C

R<sub>f</sub> = 0,13 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 98:2)

35 HPLC/MS (Methode D): RT = 6,82 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 474; Abs. λ max = 306 nm

- (50) 2-Chloro-5-{4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino}-benzoesäure  
Schmelzpunkt: 236-239 °C
- 5  $R_f = 0,1$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
HPLC/MS (Methode G): RT = 3,35 min.;  $[M+H]^+ = 458$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 267$  nm
- (51) 1-(2-{2-[4-(Morpholin-4-sulfonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-imidazolidin-2-on
- 10 Schmelzpunkt: 164 °C  
 $R_f = 0.10$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 98:2)  
HPLC/MS (Methode D): RT = 5,63 min.;  $[M+H]^+ = 516$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 302$  nm
- (52) 1-{3-[2-(4-Hydroxymethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on
- 15 Schmelzpunkt: 153 °C  
 $R_f = 0.18$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
HPLC/MS (Methode D): RT = 4,75 min.;  $[M+H]^+ = 410$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 256$  nm
- (53) 2-{4-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-N,N-dimethyl-acetamid
- 20 Schmelzpunkt: 182-184 °C  
 $R_f = 0,09$  (Kieselgel; Hexan: Essigsäureethylester: Methanol = 5:4:1)  
HPLC/MS (Methode D): RT = 4,357 min.;  $[M+H]^+ = 425$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 246$  nm
- (54) 1-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-yl]-azepan-4-on
- 25 Schmelzpunkt: 147-149 °C  
 $R_f = 0.82$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)  
HPLC/MS (Methode D): RT = 7,27 min.;  $[M+H]^+ = 421$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 274$  nm
- (55) (3,4-Dichloro-phenyl)-[4-(4,5,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-d]azepin-6-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-yl]-amin
- 30 Schmelzpunkt: 247 °C Zersetzung  
 $R_f = 0.19$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)
- 35 HPLC/MS (Methode D): RT = 5,51 min.;  $[M+H]^+ = 443$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 274$  nm

(56) (3,4-Dichloro-phenyl)-[4-(2-methyl-4,5,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-d]azepin-6-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-yl]-amin

Schmelzpunkt: 245 °C Zersetzung

5  $R_f = 0.14$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,59 min.;  $[M+H]^+ = 459$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 274$  nm

(57) N-(2-{2-[4-(Morpholin-4-sulfonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-acetamid

10 Schmelzpunkt: 73-75 °C

$R_f = 0.19$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,40 min.;  $[M-H]^- = 487$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 277$  nm

(58) N-(2-{2-[4-(4-Methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-acetamid

15 Schmelzpunkt: 125-127 °C

$R_f = 0.10$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode D): RT = 4,40 min.;  $[M+H]^+ = 502$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 270$  nm

20 (59) N-(2-{2-[4-(Pyridin-2-ylsulfamoyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-acetamid

Schmelzpunkt: 228 °C

$R_f = 0.54$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode D): RT = 4,80 min.;  $[M+H]^+ = 496$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 246$  nm

25

(60) N-(2-{2-[4-(Perhydro-1,4-diazepin-1-sulfonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-acetamid

Schmelzpunkt: 167-169 °C

$R_f = 0.36$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

30 HPLC/MS (Methode D): RT = 4,40 min.;  $[M+H]^+ = 502$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 270$  nm

(61) N-(2-{2-[4-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-acetamid

Schmelzpunkt: 117 °C

35  $R_f = 0.16$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode D): RT = 4,50 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 516; Abs.  $\lambda$  max = 270 nm

(62) N-[2-(2-Phenylamino-5-trifluormethylpyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-acetamid

350 mg 2-Chlor-4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin und 630 mg 4-(4-[tert-

- 5 Butyl-oxycarbonyl]-homopiperazin-1-sulfonyl)-phenylamin werden mit 3 ml Dioxan vorgelegt und mit N,N-Dimethylformamid versetzt bis alle Komponenten gelöst sind. Danach werden 0,25 ml 4.0M Salzsäure in 1,4-Dioxane zugetropft und 2 Stunden unter Rühren auf 80°C erwärmt. Danach wird zusätzliche 4.0M Salzsäure in 1,4-Dioxane (1 ml) zugesetzt und für 15 Minuten auf 85°C erwärmt. Den entstehenden Niederschlag filtriert man ab und wäscht mit Dioxan nach. Nach dem  
10 Lösen in Wasser wird über eine RP C-18 Säule mit der mobilen Phase H<sub>2</sub>O/Acetonitril gereinigt. Nach dem Einengen bleibt das Produkt als Feststoff zurück.

Schmelzpunkt: 175 °C Zersetzung

R<sub>f</sub> = 0.44 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 4,605 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 340

15

(63) 4-{5-Isopropyl-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-benzamid

Schmelzpunkt: 204-205°C

R<sub>f</sub> = 0,13 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 2,99 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 397; Abs.  $\lambda$  max = 279,8 nm

20

(64) 1-{3-[2-(3-Chloro-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

Schmelzpunkt: 131-134 °C

R<sub>f</sub> = 0,56 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

- 25 HPLC/MS (Methode G): RT = 3,61 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 499; Abs.  $\lambda$  max = 230 nm

(65) N-[2-(2-Benzylamino-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-acetamid

Schmelzpunkt: 190-191 °C

R<sub>f</sub> = 0,57 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

- 30 HPLC/MS (Methode G): RT = 3,37 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 354; Abs.  $\lambda$  max = 230 nm

(66) N-(2-{2-[4-(4-Methoxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-acetamid

- 35 (67) N-{2-[2-(3-Amino-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

Schmelzpunkt: 198-200 °C

R<sub>f</sub> = 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 2,97 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 355; Abs. λ max = 253 nm

1H-NMR(D<sub>6</sub>-DMSO, 300MHz) δ: 1.80 (s, 3 H), 3.30 (m, 2 H), 3.52 (m, 2 H), 4.99 (m, 2 H), 6.20  
5 (d, 1 H), 6.92-6.79 (m, 2 H), 7.05 (m, 2 H), 7.99 (t, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H).

(68) 4-[4-(4-Pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-benzamid

Schmelzpunkt: 260-262°C

R<sub>f</sub> = 0,23 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

10 HPLC/MS (Methode G): RT = 3,60 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 445; Abs. λ max = 287,4 nm

(69) *N*-{2-[5-Isopropyl-2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-  
acetamid

Schmelzpunkt: 165-168°C

15 R<sub>f</sub> = 0,07 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,01 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 411; Abs. λ max = 260,8 nm

(70) 1-{3-[5-Methoxy-2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-  
pyrrolidin-2-on

20 R<sub>f</sub> = 0,07 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,00 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 439; Abs. λ max = 260,8 nm

(71) 4-{5-Dimethylamino-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-  
benzamid

25 Schmelzpunkt: 202-203°C

R<sub>f</sub> = 0,14 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 2,88 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 398; Abs. λ max = 295 nm

(72) 4-{4-[4-(2-Nitro-phenyl)-piperazin-1-yl]-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino}-benzamid

30 Schmelzpunkt: 223-225 °C

R<sub>f</sub> = 0,06 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 99:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 4,45 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 488; Abs. λ max = 258,9 nm

(73) *N,N*-Dimethyl-4-[4-(4,5,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-d]azepin-6-yl)-5-trifluormethyl-  
35 pyrimidin-2-ylamino]-phenylsulfonamid

Schmelzpunkt: 152-155 °C

R<sub>f</sub> = 0,26 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,35 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 482; Abs. λ max = 298 nm

- 5 (74) N-{2-[2-(1H-Indazol-6-ylamino)-5-methyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

Schmelzpunkt: 240-243 °C

R<sub>f</sub> = 0,22 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,05 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 326; Abs. λ max = 248 nm

- 10 (75) 1-{3-[2-(1H-Indazol-6-ylamino)-5-methyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

Schmelzpunkt: 227-230 °C

R<sub>f</sub> = 0,17 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,24 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 366; Abs. λ max = 248 nm

- 15 (76) 1-(3-{2-[4-(2H-Tetrazol-5-yl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-propyl)-pyrrolidin-2-on

Schmelzpunkt: >300 °C Zersetzung

R<sub>f</sub> = 0,06 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,10 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 448; Abs. λ max = 236 nm

20

- (77) N-{2-[2-(4-Sulfamoyl-benzylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

Schmelzpunkt: 205-207 °C

R<sub>f</sub> = 0,39 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 85:15)

HPLC/MS (Methode G): RT = 2,31 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 433; Abs. λ max = 232 nm

25

- (78) N-{2-[5-Bromo-2-(1H-indazol-6-ylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

Schmelzpunkt: 270-272 °C

R<sub>f</sub> = 0,32 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,09 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 391; Abs. λ max = 251 nm

30

- (79) 1-{3-[2-(3-Dimethylamino-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

Schmelzpunkt: 152-155 °C

R<sub>f</sub> = 0,6 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

- 35 HPLC/MS (Methode G): RT = 2,49 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 423; Abs. λ max = 253 nm



(80) 1-{3-[2-(2,4-Dichloro-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

Schmelzpunkt: 148-150°C

5  $R_f = 0,67$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 4,3 min.;  $[M+H]^+ = 449$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 234$  nm

(81) 1-{3-[2-(4-Methoxy-2-methyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

10 Schmelzpunkt: 127-130 °C

$R_f = 0,58$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,68 min.;  $[M+H]^+ = 424$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 236$  nm

(82) 1-{3-[2-(2,5-Dichloro-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

15

$R_f = 0,65$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode I): RT = 3,66 min.;  $[M+H]^+ = 449$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 244$  nm

(83) 1-{3-[2-(3-Fluor-5-trifluormethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

20

Schmelzpunkt: 183-184°C

$R_f = 0,6$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode I): RT = 4,07 min.;  $[M+H]^+ = 466$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 257$  nm

(84) 1-{3-[2-(2-Fluor-5-trifluormethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

25

Schmelzpunkt: 148-149 °C

$R_f = 0,65$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode I): RT = 3,51 min.;  $[M+H]^+ = 466$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 244$  nm

30

(85) N-{2-[2-(3-Bromo-benzylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

Schmelzpunkt: 162-165°C

$R_f = 0,44$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,65 min.;  $[M+H]^+ = 433$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 236$  nm

35

(86) N-{2-[2-(1-Phenyl-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

Schmelzpunkt: 125-140 °C

R<sub>f</sub> = 0,46 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,53 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 368; Abs. λ max = 230 nm

5

(87) 1-{3-[2-(2-Isopropyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

Schmelzpunkt: 115-118 °C

R<sub>f</sub> = 0,26 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

10 HPLC/MS (Methode G): RT = 3,94 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 422; Abs. λ max = 232 nm

(88) 1-{3-[2-(Biphenyl-4-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

Schmelzpunkt: 155-156 °C

15 R<sub>f</sub> = 0,74 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode H): RT = 4,07 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 456; Abs. λ max = 242 nm

(89) 1-{3-[2-(2,4-Difluor-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

20 Schmelzpunkt: 117-120 °C

R<sub>f</sub> = 0,76 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 8:2)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,76 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 416; Abs. λ max = 238 nm

(90) 1-{3-[2-(2-Chloro-4-methyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

25

Schmelzpunkt: 110-113 °C

R<sub>f</sub> = 0,71 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 4,02 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 428; Abs. λ max = 242 nm

(91) 1-{3-[2-(2-Chloro-5-trifluormethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

30

Schmelzpunkt: 139-140°C

R<sub>f</sub> = 0,77 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode H): RT = 4,51 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 482; Abs. λ max = 248 nm

35

- (92) 1-{3-[2-(3,5-Difluor-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on  
Schmelzpunkt: 210-212°C  
 $R_f = 0,71$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
5 HPLC/MS (Methode G): RT = 4,32 min.;  $[M+H]^+ = 416$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 253$  nm
- (93) N-{2-[2-(3,4-Dichloro-benzylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid  
Schmelzpunkt: 168°C  
 $R_f = 0,57$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
10 HPLC/MS (Methode G): RT = 3,79 min.;  $[M+H]^+ = 422$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 230$  nm
- (94) 1-{3-[5-Trifluormethyl-2-(2-trifluormethyl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on  
 $R_f = 0,65$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
15 HPLC/MS (Methode H): RT = 3,29 min.;  $[M+H]^+ = 448$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 234$  nm
- (95) 1-{3-[2-(4-Isopropyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on  
Schmelzpunkt: 124-126 °C  
20  $R_f = 0,62$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
HPLC/MS (Methode H): RT = 3,75 min.;  $[M+H]^+ = 422$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 259$  nm
- (96) 1-{3-[2-(4-Dimethylamino-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on  
25 Schmelzpunkt: 156-158 °C  
 $R_f = 0,54$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
HPLC/MS (Methode F): RT = 3,25 min.;  $[M+H]^+ = 423$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 257$  nm
- (97) 1-{3-[2-(4-Morpholin-4-yl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on  
30 Schmelzpunkt: 115-118 °C  
 $R_f = 0,52$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
HPLC/MS (Methode H): RT = 3,25 min.;  $[M+H]^+ = 465$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 257$  nm

(98) N-{2-[2-(4-Dimethylsulfamoyl-phenylamino)-5-methyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

Schmelzpunkt: 204-206 °C

R<sub>f</sub> = 0,3 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

5 HPLC/MS (Methode F): RT = 3,15 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 393; Abs. λ max = 282 nm

(99) 4-[5-Chloro-4-(4,5,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-d]azepin-6-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N,N-dimethyl-phenylsulfonamid

Schmelzpunkt: 160-162 °C

10 R<sub>f</sub> = 0,22 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,79 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 448; Abs. λ max = 286 nm

(100) 4-{5-Bromo-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-N,N-dimethyl-phenylsulfonamid

15 Schmelzpunkt: 165,1-167,7 °C

R<sub>f</sub> = 0,51 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,85 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 498; Abs. λ max = 284 nm

(101) N-{2-[5-Chloro-2-(4-dimethylsulfamoyl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

20

Schmelzpunkt: >300 °C Zersetzung

R<sub>f</sub> = 0,42 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,58 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 413; Abs. λ max = 284 nm

(102) N-{2-[5-Bromo-2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

25

Schmelzpunkt: 154-157 °C

R<sub>f</sub> = 0,1 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 2,7 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 448; Abs. λ max = 253 nm

30

(103) 1-{3-[5-Bromo-2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

Schmelzpunkt: 137-138 °C

R<sub>f</sub> = 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

35 HPLC/MS (Methode F): RT = 3,16 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 488; Abs. λ max = 268 nm

(104) N-{2-[5-Methyl-2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

Schmelzpunkt: 150-152 °C

5  $R_f = 0,06$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 2,52 min.;  $[M+H]^+ = 383$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 263$  nm

(105) N,N-Dimethyl-4-{5-methyl-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-phenylsulfonamid

10 Schmelzpunkt: 186-189°C

$R_f = 0,41$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,6 min.;  $[M+H]^+ = 433$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 282$  nm

(106) 1-{3-[5-Bromo-2-(1H-indazol-6-ylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

15 Schmelzpunkt: 211-213 °C

$R_f = 0,44$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,62 min.;  $[M+H]^+ = 431$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 251$  nm

(107) N-{2-[2-(2-Fluor-benzylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

20 Schmelzpunkt: 188-189 °C

$R_f = 0,44$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,34 min.;  $[M+H]^+ = 372$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 229$  nm

(108) N-(2-{2-[1-(4-Bromo-phenyl)-ethylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-acetamid

25

Schmelzpunkt: 143-145 °C

$R_f = 0,46$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode H): RT = 3,29 min.;  $[M+H]^+ = 447$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 230$  nm

(109) 4-{5-Chloro-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-N,N-dimethyl-phenylsulfonamid

30

Schmelzpunkt: 159-161°C

$R_f = 0,53$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,55 min.;  $[M+H]^+ = 453$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 284$  nm

(110) 1-{3-[5-Chloro-2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

Schmelzpunkt: 137-138 °C

R<sub>f</sub> = 0,20 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

5 HPLC/MS (Methode F): RT = 3,21 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 443; Abs. λ max = 267 nm

(111) 4-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-dimethylamino-pyrimidin-2-ylamino]-benzamid

Schmelzpunkt: 218-220 °C

R<sub>f</sub> = 0,46 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

10 HPLC/MS (Methode G): RT = 2,63 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 358; Abs. λ max = 293,1 nm

(112) 4-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-isopropyl-pyrimidin-2-ylamino]-benzamid

Schmelzpunkt: 229 °C

R<sub>f</sub> = 0,42 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

15 HPLC/MS (Methode G): RT = 2,77 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 357; Abs. λ max = 285,5 nm

(113) 4-{5-Methanesulfonyl-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-benzamid

Schmelzpunkt: 244-246°C

20 R<sub>f</sub> = 0,07 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 99:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,15 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 433; Abs. λ max = 287,4 nm

(114) 1-{3-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-methylsulfonyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

25 Schmelzpunkt: 200-203 °C

R<sub>f</sub> = 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 99:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 4,34 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 459; Abs. λ max = 262,7 nm

(115) 4-[5-Dimethylamino-4-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzamid

30 Schmelzpunkt: 237-238°C

R<sub>f</sub> = 0,20 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 2,69 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 419; Abs. λ max = 298,8 nm

(116) 1-{3-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-isopropyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

35

Schmelzpunkt: 147-150 °C

R<sub>f</sub> = 0,08 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 99:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 4,00 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 423; Abs. λ max = 264,6 nm

- 5 (117) 4-{5-Methoxy-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-benzamid

Schmelzpunkt: 212-213 °C

R<sub>f</sub> = 0,12 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 2,74 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 385; Abs. λ max = 291,2 nm

- 10 (118) 1-{3-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-methoxy-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

Schmelzpunkt: 148-150 °C

R<sub>f</sub> = 0,05 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 99:1)

HPLC/MS (Methode H): RT = 3,39 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 411; Abs. λ max = 264,6 nm

15

- (119) *N*-{2-[5-Methoxy-2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

Schmelzpunkt: 109-111 °C

R<sub>f</sub> = 0,09 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

- 20 HPLC/MS (Methode F): RT = 2,89 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 399; Abs. λ max = 257 nm

- (120) [5-Methoxy-4-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-amin

Schmelzpunkt: 158-159 °C

- 25 R<sub>f</sub> = 0,12 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 2,92 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 460; Abs. λ max = 266,5 nm

- (121) *N*-{2-[5-Dimethylamino-2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

- 30 R<sub>f</sub> = 0,08 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 2,94 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 412; Abs. λ max = 257 nm

- (122) 1-{3-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-dimethylamino-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

- 35 Schmelzpunkt: 103-106 °C

$R_f = 0,22$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 99:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,87 min.;  $[M+H]^+ = 424$ ; Abs.  $\lambda$  max = 268,4 nm

(123) [5-Isopropoxy-4-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-amin

Schmelzpunkt: 143-145°C

$R_f = 0,13$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,06 min.;  $[M+H]^+ = 488$ ; Abs.  $\lambda$  max = 272,2 nm

10 (124) 1-{3-[5-Isopropoxy-2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

$R_f = 0,13$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,21 min.;  $[M+H]^+ = 467$ ; Abs.  $\lambda$  max = 253,2 nm

15 (125) *N*-{2-[5-Isopropoxy-2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

Schmelzpunkt: 105-107 °C

$R_f = 0,06$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,06 min.;  $[M+H]^+ = 427$ ; Abs.  $\lambda$  max = 255,1 nm

20

(126) *N*-{2-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-isopropyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

Schmelzpunkt: 206-207 °C

$R_f = 0,18$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 99:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,70 min.;  $[M+H]^+ = 383$ ; Abs.  $\lambda$  max = 264,6 nm

25

(127) *N*-{2-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-dimethylamino-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

Schmelzpunkt: 165-168 °C

$R_f = 0,05$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 99:1)

30 HPLC/MS (Methode G): RT = 3,57 min.;  $[M+H]^+ = 384$ ; Abs.  $\lambda$  max = 264,6 nm

(128) *N*-(2-[2-(4-Amino-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl)-acetamid  
3 g *N*-[2-(2-Chloro-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-acetamid werden in 25 ml  
Eisessig mit 6.9 g *p*-Phenylendiamin versetzt und für 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

35 Nach dem Entfernen der Essigsäure im Vakuum wird die Reaktionsmischung in Dichlormethan



aufgenommen und mit ges. Natriumcarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/iPrOH = 20/1) gereinigt. Man erhält 3.0 g eines grauen Feststoffs.

5 R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/iPrOH = 8/2 + 1% NH<sub>3</sub>; SiO<sub>2</sub>) = 0.35

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>6</sub>-DMSO, 300MHz) δ: 1.80 (s, 3 H), 3.25 (m, 2 H), 3.47 (m, 2 H), 4.78 (m, 2 H), 6.50 (d, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 7.29 (d, 2 H), 7.90 (t, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H).

(129) 1-{3-[5-Isopropyl-2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

Schmelzpunkt: 142-144°C

R<sub>f</sub> = 0,05 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,2 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 451; Abs. λ max = 253,2 nm

15 (130) N-{2-[2-(4-Methylamino-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

Die Verbindung wird ausgehend von N-tert-Butyl-oxycarbonyl-N-methyl-amino-4-aminobenzol und Beispiel II dargestellt. Das Zwischenprodukt wird mit 5 Äq. 4.0M Salzsäure in 1,4-Dioxane versetzt und 0,5 Stunden unter Rühren auf 85 °C erwärmt. Nach dem Entfernen des

20 Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt in Dichlormethan aufgenommen und durch Chromatographie (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Methanol) gereinigt.

Schmelzpunkt: 169-171°C

R<sub>f</sub> = 0,37 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 2,96 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 369; Abs. λ max = 257 nm

25

(131) N-{2-[2-(3-Methylamino-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

Die Herstellung erfolgt analog 2(130).

Schmelzpunkt: 191-193°C

30 R<sub>f</sub> = 0.49 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 2,68 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 369; Abs. λ max = 253 nm

(132) N-{2-[2-(3-Formyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

12 g Mangandioxyd werden in 200 ml Dichlormethan suspendiert, auf 0°C gekühlt und eine

35 Lösung von N-{2-[2-(3-Hydroxymethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-

ethyl}-acetamid (Herstellung analog zu 2(52)) in 300 ml THF wird langsam bei 0°C hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 6 h gerührt. Nach Filtration der Reaktionsmischung wird der Filterkuchen gut mit THF gewaschen und die Lösung eingeengt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und nach Behandlung im  
5 Ultraschallbad erneut filtriert. Die Prozedure wird mit Ethylether erneut wiederholt und man erhält schliesslich einen weissen Feststoff in 70% Ausbeute.

$R_f$  = 0.40 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 20:1)

$^1\text{H-NMR}$  (D6-DMSO, 300 MHz)  $\delta$ : 1.81 (s, 3 H), 3.30 (m, 2 H), 3.55 (m, 2 H), 7.30 (m, 1 H), 7.82 (m, 2 H), 7.96 (m, 4 H), 8.25 (s, 1 H), 9.82 (s, 1 H), 10.11 (s, 1 H).

10

(133) N-{2-[2-(4-Formyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid N-{2-[2-(4-Formyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid wird analog 2(132) aus N-{2-[2-(4-Hydroxymethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid (Herstellung analog zu 2(52)) in 76% Ausbeute erhalten.

15  $R_f$  = 0.35 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 20:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3.48 min.;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 368$

$^1\text{H-NMR}$  (D6-DMSO, 300 MHz)  $\delta$ : 1.80 (s, 3 H), 3.31 (m, 2 H), 3.57 (m, 2 H), 7.22 (m, 1 H), 7.51 (m, 2 H), 7.91 (m, 3 H), 8.21 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 9.90 (s, 1 H), 9.93 (s, 1 H).

20 (134) [5-Chloro-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-pyrimidin-2-yl]-(1H-indazol-6-yl)-amin

Schmelzpunkt: >300 °C Zersetzung

$R_f$  = 0,42 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,09 min.;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 367$ ; Abs.  $\lambda$  max = 282 nm

25

(135) (1H-Indazol-6-yl)-[5-methyl-4-(4,5,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-d]azepin-6-yl)-pyrimidin-2-yl]-amin

Schmelzpunkt: > 300°C Zersetzung

$R_f$  = 0,08 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

30 HPLC/MS (Methode F): RT = 2,92 min.;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 361$ ; Abs.  $\lambda$  max = 246 nm

(136) 4-[5-Chloro-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N,N-dimethyl-phenylsulfonamid

Schmelzpunkt: 171-173 °C

35  $R_f$  = 0,29 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,71 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 434; Abs.  $\lambda$  max = 291 nm

(137) [5-Chloro-4-(4,5,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-d]azepin-6-yl)-pyrimidin-2-yl]-(1H-indazol-6-yl)-amin

5 Schmelzpunkt: >290 °C Zersetzung

R<sub>f</sub> = 0,19 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,03 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 381; Abs.  $\lambda$  max = 282 nm

(138) (1H-Indazol-6-yl)-[5-methyl-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-pyrimidin-2-yl]-amin

10

Schmelzpunkt: > 320°C Zersetzung

R<sub>f</sub> = 0,3 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 8:2)

HPLC/MS (Methode F): RT = 2,87 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 347 Abs.  $\lambda$  max = 251 nm

15 (139) [5-Methoxy-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-pyrimidin-2-yl]-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-amin

Schmelzpunkt: 105-108°C

R<sub>f</sub> = 0,06 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 2,83 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 420; Abs.  $\lambda$  max = 268,4 nm

20

(140) (3,4-Dichloro-phenyl)-[5-methoxy-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-pyrimidin-2-yl]-amin

R<sub>f</sub> = 0,13 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,22 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 392; Abs.  $\lambda$  max = 272,2 nm

25

(141) [5-Bromo-4-(4,5,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-d]azepin-6-yl)-pyrimidin-2-yl]-(1H-indazol-6-yl)-amin

Schmelzpunkt: 258-260 °C

R<sub>f</sub> = 0,22 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

30 HPLC/MS (Methode F): RT = 3,05 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 426; Abs.  $\lambda$  max = 283 nm

(142) [5-Bromo-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-pyrimidin-2-yl]-(1H-indazol-6-yl)-amin

Schmelzpunkt: >300 °C Zersetzung

35 R<sub>f</sub> = 0,2 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,12 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 412; Abs.  $\lambda$  max = 255 nm

(143) N,N-Dimethyl-4-[5-methyl-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-phenylsulfonamid

5 Schmelzpunkt: 228-230 °C

R<sub>f</sub> = 0,27 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,14min.; [M+H]<sup>+</sup> = 414; Abs.  $\lambda$  max = 282 nm

(144) N,N-Dimethyl-4-[5-methyl-4-(4,5,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-d]azepin-6-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-phenylsulfonamid

10

Schmelzpunkt: 173-176 °C

R<sub>f</sub> = 0,2 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,04min.; [M+H]<sup>+</sup> = 428; Abs.  $\lambda$  max = 256 nm

15 (145) N<sup>5</sup>,N<sup>5</sup>-Dimethyl-N<sup>5</sup>-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-pyrimidin-2,5-diamin

Schmelzpunkt: 126-129 °C

R<sub>f</sub> = 0,08 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 2,89 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 433; Abs.  $\lambda$  max = 257 nm

20

(146) [5-Isopropyl-4-(1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-pyrimidin-2-yl]-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-amin

Schmelzpunkt: 234-237 °C

R<sub>f</sub> = 0,13 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

25 HPLC/MS (Methode F): RT = 2,95 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 432; Abs.  $\lambda$  max = 266,5 nm

(147) N-{2-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-methanesulfonyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

Schmelzpunkt: 245-248 °C

30 R<sub>f</sub> = 0,36 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 4,15 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 419; Abs.  $\lambda$  max = 276 nm

(148) N-(2-{5-Methyl-2-[3-(2,2,2-trifluor-ethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ylamino]-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-acetamid

35 Schmelzpunkt: 154-156 °C

$R_f = 0,27$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 2,12 min.;  $[M+H]^+ = 437$ ; Abs. / max = 253 nm

(149) N-(2-{5-Chlor-2-[3-(2,2,2-trifluor-ethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ylamino]-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-acetamid

Schmelzpunkt: 205-208 °C

$R_f = 0,44$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 3,07 min.;  $[M+H]^+ = 457$ ; Abs. / max = 263 nm

10 (150) 1-(3-{2-[3-(2,2,2-Trifluor-ethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-propyl)-pyrrolidin-2-on

Schmelzpunkt: 132-133 °C

$R_f = 0,62$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 2,95 min.;  $[M+H]^+ = 531$ ; Abs. / max = 259 nm

15 (151) N-(2-{5-Brom-2-[3-(2,2,2-trifluor-ethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ylamino]-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-acetamid

Schmelzpunkt: 186-191 °C

$R_f = 0,44$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

20 HPLC/MS (Methode D): RT = 3,12 min.;  $[M+H]^+ = 502$ ; Abs. / max = 267 nm

(152) 1-(3-{5-Methyl-2-[3-(2,2,2-trifluor-ethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ylamino]-pyrimidin-4-ylamino}-propyl)-pyrrolidin-2-on

Schmelzpunkt: Öl

25  $R_f = 0,38$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 3,67 min.;  $[M+H]^+ = 477$ ; Abs. / max = 259 nm

(153) 1-(3-{5-Chlor-2-[3-(2,2,2-trifluor-ethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ylamino]-pyrimidin-4-ylamino}-propyl)-pyrrolidin-2-on

30 Schmelzpunkt: 57-75 °C

$R_f = 0,79$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 8:2)

HPLC/MS (Methode D): RT = 3,70 min.;  $[M+H]^+ = 497$ ; Abs. / max = 265 nm

(154) 1-(3-{5-Brom-2-[3-(2,2,2-trifluor-ethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ylamino]-pyrimidin-4-ylamino}-propyl)-pyrrolidin-2-on

35 Schmelzpunkt: 138-144 °C

$R_f = 0,55$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode D): RT = 3,71 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 542; Abs. / max = 263 nm

### Beispiel 3

- 5 N-{2-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-trimethylsilanylethynyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid hydrochlorid

Analog Beispiel 2 wurden 229 mg N-{2-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-trimethylsilanylethynyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid hydrochlorid aus 104 mg 3,4-Dichloranilin und 200 mg N-[2-(2-Chloro-5-trimethylsilanylethynyl-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]acetamid Beispiel II(10) erhalten.

Smp.: 206-208°C

R<sub>f</sub> (Ethylacetat; SiO<sub>2</sub>) = 0.51

RT (HPLC, Methode D) = 7.29 min., UV<sub>max</sub> = 286 nm

- 15 Analog Beispiel 3 wurde folgende Verbindung erhalten:

N-{2-[2-(4-Dimethylsulfamoyl-phenylamino)-5-trimethylsilanylethynyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid hydrochlorid

### Beispiel 4

- 20 N-{2-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-ethynyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid  
145 mg Tetrabutylammoniumfluorid x 3H<sub>2</sub>O wird in 10 ml Methanol gelöst und mit 100 mg N-{2-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-trimethylsilanylethynyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid versetzt, im Ultraschallbad homogenisiert und über Nacht bei RT gerührt.  
Der Ansatz wird anschließend im Vakuum eingeengt und über Kieselgel mit  
25 Methanol/Dichlormethan (1/10) über Kieselgel filtriert. 54 mg N-{2-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-ethynyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid wird in 64%iger Ausbeute isoliert.  
Smp.: 221-224°C

R<sub>f</sub> (Ethylacetat/SiO<sub>2</sub>) = 0.32

RT (HPLC, Methode D) = 5.30 min., UV<sub>max</sub> = 282 nm

30

Analog Beispiel 4 wurde folgende Verbindung erhalten:

4(1) N-{2-[2-(4-Dimethylsulfamoyl-phenylamino)-5-ethynyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

Smp.: 179-185°C

- 35 R<sub>f</sub> (Ethylacetat/SiO<sub>2</sub>) = 0.14

RT (HPLC, Methode D) = 4.71 min., UV<sub>max</sub> = 294 nm

Beispiel 5

N-{2-[2-(4-Dimethylsulfamoyl-phenylamino)-5-ethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid  
Hydrochlorid

- 5 50 mg N-{2-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-ethynyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid  
werden in 15 ml Ethanol und 15 ml Essigsäureethylester gelöst und mit 25 mg Pd/C (5%)  
versetzt. Im Schüttelautoklaven hydriert man bei Raumtemperatur und 3,5 bar (50 psi) über 3,5  
Stunden.

- Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, die Lösung mit HCl in Dioxan versetzt und  
10 eingeengt. Das Produkt fällt in 50 mg Ausbeute an.

Smp.: >219 °C Zersetzung

R<sub>f</sub> (Ethylacetat/SiO<sub>2</sub>) = 0.39

RT (HPLC, Methode D) = 4.37 min., UV<sub>max</sub> = 282 nm

15 Beispiel 6

- 4-[4-(2-Acetyl-amino-ethylamino)-5-isopropyl-pyrimidin-2-ylamino]-benzoesäure 150 mg N-[2-  
(2-Chloro-5-isopropyl-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-acetamid, Methyl-4-aminobenzoat (5eq.) und  
10 mg 4-Dimethylaminopyridin wird werden in 2 ml Isopropanol in einem verschlossenen  
Reaktionsglas auf 150°C für 48 Stunden erhitzt. Nach Extraktion mit Essigsäureethylester aus ges.  
20 Bicarbonatlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Chromatographie  
(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH-Gradient, Kieselgel) liefert den Methylester. Dieser wird in 3 ml Methanol  
aufgenommen, mit einer 1 M LiOH-Lösung (10 eq.) versetzt und bei 50°C bis zu 24 Stunden  
behandelt. Durch Zugabe einer 10%igen NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Lösung wird der pH auf 5 eingestellt  
(alternativ mit einer 1 M HCl-Lösung auf pH = 4) und das Produkt ausgefällt. Nach Filtration wird  
25 das Produkt mit Wasser, Diethylether und Essigsäureethylester gewaschen und im Vakuum  
getrocknet. Man erhält 95 mg Produkt.

Schmelzpunkt: 275-278°C

R<sub>f</sub> = 0,04 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,01 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 358; Abs. λ<sub>max</sub> = 291,2 nm

30

Analog Beispiel 6 werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 4-(5-Methanesulfonyl-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-pyrimidin-2-ylamino)-  
35 benzoessäure

Schmelzpunkt: >270 °C Zersetzung

$R_f = 0,17$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,43 min.;  $[M+H]^+ = 434$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 293$  nm

(2) 4-(5-Methoxy-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-pyrimidin-2-ylamino)-benzoesäure

5 Schmelzpunkt:  $>218$  °C Zersetzung

$R_f = 0,12$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode J): RT = 4,88 min.;  $[M+H]^+ = 386$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 298,8$  nm

(3) 4-(5-Dimethylamino-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-pyrimidin-2-ylamino)-

10 benzoesäure

Schmelzpunkt:  $> 235$  °C Zersetzung

$R_f = 0,1$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,08 min.;  $[M+H]^+ = 399$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 298,8$  nm

15 (4) 4-[4-(2-Acetyl-amino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-2-chloro-benzoesäure

Schmelzpunkt: 261 °C

$R_f = 0,15$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,28 min.;  $[M+H]^+ = 418$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 251,3$  nm

20  $^1\text{H-NMR}(\text{D}_6\text{-DMSO}, 300\text{MHz}) \delta$ : 1.80 (s, 3 H), 3.34 (m, 2 H), 3.54 (m, 2 H), 7.54 (m, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 7.84 (m, 1 H), 8.03 (m, 2 H), 8.30 (s, 1 H), 10.23 (s, 1 H).

(5) 4-[4-(2-Acetyl-amino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-3-chloro-benzoesäure

25 Schmelzpunkt: 245 °C

$R_f = 0,33$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,35 min.;  $[M+H]^+ = 418$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 253,2$  nm

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_6\text{-DMSO}, 300\text{MHz}) \delta$ : 1.78 (s, 3 H), 3.24 (m, 2 H), 3.43 (m, 2 H), 7.31 (t, 1 H), 7.90 (m, 3 H), 8.20 (m, 2 H), 8.76 (s, 1 H), 13.04 (s, 1 H).

30

(6) 4-[5-Methoxy-4-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoesäure

Schmelzpunkt:  $> 260$  °C Zersetzung

$R_f = 0,23$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 2,84 min.;  $[M+H]^+ = 407$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 298,8$  nm

35



(7) 4-(5-Isopropyl-4-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylamino]-pyrimidin-2-ylamino)-benzoesäure

Schmelzpunkt: > 315°C

R<sub>f</sub> = 0,08 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,21 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 398; Abs. λ max = 257 nm

5

#### Beispiel 7

N-(2-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl)-benzamid

100 mg N4-(2-Amino-ethyl)-N2-(3,4-dichloro-phenyl)-5-trifluormethyl-pyrimidine-2,4-diamin

wurden in Pyridin/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1ml/1ml) gelöst, auf 0°C gekühlt und 1.1 eq Benzoesäurechlorid

10 wurden in 1 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> langsam hinzugegeben. Man ließ die Reaktionsmischung auf

Raumtemperatur erwärmen und über Nacht rühren. Nach Zugabe von 2 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung

wurde mit Essigsäureethylester extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Anschließend

wurde der Rückstand mit Essigsäureethylester, Diethylether und Dichlormethan gewaschen und

über Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH) chromatographiert. Man erhält 83 mg Ausbeute.

15 Schmelzpunkt: 226-228°C

R<sub>f</sub> = 0,57 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 99:1)

HPLC/MS (Methode I): RT = 4,04 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 471; Abs. λ max = 266,5 nm

Analog Beispiel 7 werden folgende Verbindungen erhalten:

20

(1) N-(2-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl)-methansulfonamid

100 mg N4-(2-Amino-ethyl)-N2-(3,4-dichloro-phenyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2,4-diamin

wurden mit Diisopropylethylamin (4 eq.) in THF (2ml) gelöst und 1.1 eq

25 Methansulfonsäurechlorid wurden langsam hinzugegeben. Man ließ die Reaktionsmischung auf

für 4 Stunden rühren. Nach Zugabe von 2 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wurde mit

Essigsäureethylester extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Anschließend wurde der

Rückstand mit Essigsäureethylester, Diethylether und Dichlormethan gewaschen und über

Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH) chromatographiert. Man erhält 91 mg Ausbeute.

30 Schmelzpunkt: 195-196 °C

R<sub>f</sub> = 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 99:1)

HPLC/MS (Methode K): RT = 2,44 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 445; Abs. λ max = 266,5 nm

(2) N-{3-[2-(1-Methyl-1H-indazol-6-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-

35 isobutyramid

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (674).

Schmelzpunkt: 268 °C

R<sub>f</sub> = 0,38 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,50 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 436; Abs. λ max = 250 nm

- 5 (3) N-(2-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl)-dimethylamino-acetamid
- 100 mg N4-(2-Amino-ethyl)-N2-(3,4-dichloro-phenyl)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2,4-diamin [ 1(80) ] wurden mit Dimethylaminoessigsäure (1 eq.), Diisopropylethylamin (2 eq.), HOBT (1.3 eq.) und HBTU (1.3 eq.) in DMF (2ml) gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach
- 10 Zugabe von 2 ml 2 M NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wurde mit Essigsäureethylester extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Anschließend wurde der über Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH) chromatographiert. Man erhält 62 mg Ausbeute.
- Schmelzpunkt: 165-167°C
- R<sub>f</sub> = 0,17 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 99:1)
- 15 HPLC/MS (Methode H): RT = 3,07min.; [M+H]<sup>+</sup> = 452; Abs. λ max = 264,6 nm

(4) N-(2-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl)-isobutyramid

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (80).

- 20 Schmelzpunkt: 232-235°C
- R<sub>f</sub> = 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 99:1)
- HPLC/MS (Methode I): RT = 2,74 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 437; Abs. λ max = 266,5 nm

(5) N-(2-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl)-methoxy-acetamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (80).

Schmelzpunkt: 197-201 °C

R<sub>f</sub> = 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 99:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,27 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 439; Abs. λ max = 266,5 nm

- 30 (6) N-{3-[2-(1-Methyl-1H-indazol-6-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-propionamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (674).

Schmelzpunkt: 261 °C

- 35 R<sub>f</sub> = 0,37 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,30 min.

(7) *N*-{3-[2-(1-Methyl-1*H*-indazol-6-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-methansulfonamid

5 Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (674).

Schmelzpunkt: 230 °C

R<sub>f</sub> = 0,20 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,20 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 444; Abs. λ max = 250 nm

10 (8) *N*-(2-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl)-*N*-methyl-isobutyramid

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (240).

Schmelzpunkt: 138-140 °C

R<sub>f</sub> = 0,33 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 99:1)

15 HPLC/MS (Methode G): RT = 4,80 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 451; Abs. λ max = 274,1 nm

(9) *N*-(2-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl)-*N*-methyl-acetamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (240).

20 Schmelzpunkt: 174-175 °C

R<sub>f</sub> = 0,14 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 99:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 4,19 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 423; Abs. λ max = 266,5 nm

25 (10) *N*-(3-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl)-acetamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (35).

Schmelzpunkt: 200-203 °C

R<sub>f</sub> = 0,32 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 99:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 4,19 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 423; Abs. λ max = 266,5 nm

30

(11) *N*-(3-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl)-2-methoxy-acetamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (35).

Schmelzpunkt: 160-162 °C

35 R<sub>f</sub> = 0,61 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 99:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 4,27 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 453; Abs.  $\lambda$  max = 266,5 nm

(12) 4-Fluor-*N*-{3-[2-(1-methyl-1*H*-indazol-6-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-benzensulfonamid

5 Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (674).

Schmelzpunkt: 256 °C

R<sub>f</sub> = 0,30 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode D): RT = 6,20 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 524; Abs.  $\lambda$  max = 242 nm

10 (13) 2-Methoxy-*N*-{3-[2-(1-methyl-1*H*-indazol-6-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-acetamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (674).

Schmelzpunkt: 241 °C

R<sub>f</sub> = 0,38 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

15 HPLC/MS (Methode D): RT = 5,20 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 438; Abs.  $\lambda$  max = 250 nm

(14) *N*-1-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-3-yl)-acetamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (338).

20 Schmelzpunkt: 244-245°C

R<sub>f</sub> = 0,11 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 99:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 4,37 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 435; Abs.  $\lambda$  max = 268,4 nm

(15) 3-Methyl-*N*-{3-[2-(1-methyl-1*H*-indazol-6-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-butyramid

25

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (674).

Schmelzpunkt: 254 °C

R<sub>f</sub> = 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,70 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 450; Abs.  $\lambda$  max = 250 nm

30

(16) 2-Fluor-*N*-{3-[2-(1-methyl-1*H*-indazol-6-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-benzensulfonamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (674).

Schmelzpunkt: 253 °C

35 R<sub>f</sub> = 0,32 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode D): RT = 6,10 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 524; Abs.  $\lambda$  max = 250 nm

(17) 4-[4-(2-Acetyl-methyl-amino)-ethylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (650).

5 Schmelzpunkt: 250-252 °C

R<sub>f</sub> = 0,14 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 2,76 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 397; Abs.  $\lambda$  max = 277,9 nm

(18) 4-{4-[2-(2-Dimethylamino-acetyl-amino)-ethylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-

10 ylamino]-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (259).

Schmelzpunkt: 215-218°C

R<sub>f</sub> = 0,24 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 2,86 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 426; Abs.  $\lambda$  max = 279,8 nm

15

(19) 4-[4-(2-Isobutyrylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (259).

Schmelzpunkt: 247-250 °C

R<sub>f</sub> = 0,16 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

20 HPLC/MS (Methode F): RT = 3,18 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 411; Abs.  $\lambda$  max = 279,8 nm

(20) 4-[4-(2-Methansulfonylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (259).

Schmelzpunkt: 255-256 °C

25 R<sub>f</sub> = 0,13 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 2,83 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 419; Abs.  $\lambda$  max = 279,8 nm

(21) *N*-{3-[2-(1-Methyl-1*H*-indazol-6-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-2-phenyl-acetamid

30 Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (674).

Schmelzpunkt: 230 °C

R<sub>f</sub> = 0,46 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,90 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 484; Abs.  $\lambda$  max = 250 nm

- (22) {3-[2-(1-Methyl-1*H*-indazol-6-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-methylcarbamat  
Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (674).  
Schmelzpunkt: 136 °C
- 5  $R_f = 0,46$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)  
HPLC/MS (Methode D): RT = 5,50 min.;  $[M+H]^+ = 424$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 250$  nm
- (23) 4-(4-[2-(Isobutyryl-methyl-amino)-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-benzamid  
10 Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (650).  
Schmelzpunkt: 250-253 °C  
 $R_f = 0,19$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
HPLC/MS (Methode G): RT = 3,12 min.;  $[M+H]^+ = 424$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 279,8$  nm
- 15 (24) {3-[2-(1-Methyl-1*H*-indazol-6-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-isobutylcarbamat  
Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (674).  
Schmelzpunkt: 226 °C  
 $R_f = 0,50$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)
- 20 HPLC/MS (Methode C): RT = 4,40 min.;  $[M+H]^+ = 466$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 250$  nm
- (25) {3-[2-(1-Methyl-1*H*-indazol-6-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-2-chlorbenzylcarbamat  
Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (674).
- 25 Schmelzpunkt: 194 °C  
 $R_f = 0,60$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)  
HPLC/MS (Methode D): RT = 6,60 min.;  $[M+H]^+ = 536$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 254$  nm
- (26) N-(3-[2-(3,4-Dichloro-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl)-2-dimethylamino-acetamid  
30 Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (35).  
Schmelzpunkt: 187-189°C  
 $R_f = 0,09$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 99:1)  
HPLC/MS (Methode G): RT = 3,85 min.;  $[M+H]^+ = 466$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 268,4$  nm

(27) 4-[4-(3-Acetylamino-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (697).

Schmelzpunkt: 212-213 °C

R<sub>f</sub> = 0,13 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

5 HPLC/MS (Methode F): RT = 3,01 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 397; Abs. λ max = 279,8 nm

(28) 4-[4-(3-(2-Methoxy-acetamino)-propylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (697).

10 Schmelzpunkt: 212-213 °C

R<sub>f</sub> = 0,09 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 99:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,12 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 467; Abs. λ max = 279,8 nm

(29) 4-(4-[3-(2-Dimethylamino-acetylamino)-propylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino)-benzamid

15

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (697).

Schmelzpunkt: 184-187 °C

R<sub>f</sub> = 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 2,90 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 440; Abs. λ max = 279,8 nm

20

(30) *N*-{3-[2-(1-Methyl-1*H*-indazol-6-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-benzensulfonamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (674).

Schmelzpunkt: 264 °C

25 R<sub>f</sub> = 0,28 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode D): RT = 6,10 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 506; Abs. λ max = 238 nm

(31) 4-[4-{3-Acetylamino-pyrrolidin-1-yl}-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino)-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (459).

30 Schmelzpunkt: 244-246 °C

R<sub>f</sub> = 0,1 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 2,90 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 409; Abs. λ max = 283,6 nm

(32) 1,1-Diethyl-3-{3-[2-(1-methyl-1*H*-indazol-6-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-harnstoff

35

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (674).

Schmelzpunkt: 228 °C

R<sub>f</sub> = 0,36 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,70 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 465; Abs. λ max = 250 nm

5

(33) 4-[4-(2-Benzoylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (259).

Schmelzpunkt: 238-240 °C

R<sub>f</sub> = 0,26 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

10 HPLC/MS (Methode G): RT = 3,22 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 445; Abs. λ max = 279,8 nm

(34) 4-(4-[2-(2-Methoxy-acetylamino)-ethylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino)-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (259).

15 Schmelzpunkt: 232-234°C

R<sub>f</sub> = 0,29 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 2,77 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 413; Abs. λ max = 279,8 nm

20 (35) 1,1-Dimethyl-3-{3-[2-(1-methyl-1H-indazol-6-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-harnstoff

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (674).

Schmelzpunkt: 259 °C

R<sub>f</sub> = 0,59 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)

HPLC/MS (Methode D): RT = 5,20 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 437; Abs. λ max = 250 nm

25

(36) 1-Isopropyl-3-{3-[2-(1-methyl-1H-indazol-6-ylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-harnstoff

Herstellung ausgehend von Verbindung 1 (674).

Schmelzpunkt: 190 °C

30 R<sub>f</sub> = 0,08 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 98:2)

#### Beispiel 8

4-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-N-methyl-benzamid



- 100 mg 4-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-benzoesäure 9(1), Methylamin (1.3 eq.), HOBT (1.3 eq.), HBTU (1.3 eq.) und Diisopropylethylamin (3 eq.) werden in 2 ml DMF gegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. Bicarbonatlösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Anschließend wird die org.
- 5 Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird mit Essigsäureethylester, Diethylether und Dichlormethan gewaschen und gegebenenfalls mittels Chromatographie (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH-Gradient) gereinigt. Man erhält 39 mg an Ausbeute. Smp.: 196 °C
- R<sub>f</sub> = 0,11 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 95:5)
- 10 Rt (HPLC, Methode F) = 3,06 min; [M+H]<sup>+</sup> = 397; Abs. λ max = 279,8 nm

Analog Beispiel 8 werden folgende Verbindungen erhalten:

- 15 (1) 3-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-N-methyl-benzamid  
Herstellung ausgehend von Verbindung 9 (0).  
Schmelzpunkt: 291 °C  
R<sub>f</sub> = 0,12 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
HPLC/MS (Methode G): RT = 2,88 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 397; Abs. λ max = 239,9 nm
- 20 (2) 4-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-3-chloro-N-methyl-benzamid  
Herstellung ausgehend von Verbindung 6 (5).  
Schmelzpunkt: 252 °C
- 25 R<sub>f</sub> = 0,09 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
HPLC/MS (Methode G): RT = 3,04 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 431; Abs. λ max = 251,3 nm
- (3) 4-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-2-chloro-N-methyl-benzamid
- 30 Herstellung ausgehend von Verbindung 6 (4).  
Schmelzpunkt: 183 °C  
R<sub>f</sub> = 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
HPLC/MS (Methode G): RT = 2,89 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 431; Abs. λ max = 270,3 nm

(4) 4-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-N,N-dimethyl-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 9 (1).

Schmelzpunkt: 185 °C

5  $R_f = 0,14$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 2,84 min.;  $[M+H]^+ = 411$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 262,7$  nm

(5) 3-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-N,N-dimethyl-benzamid

10 Herstellung ausgehend von Verbindung 9 (0).

Schmelzpunkt: 205 °C

$R_f = 0,19$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 2,88 min.;  $[M+H]^+ = 411$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 245,6$  nm

15 (6) 4-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-3-chloro-N,N-dimethyl-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 6 (5).

Schmelzpunkt: 135 °C

$R_f = 0,54$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

20 HPLC/MS (Methode G): RT = 3,01 min.;  $[M+H]^+ = 445$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 219$  nm

(7) 4-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-2-chloro-N,N-dimethyl-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 6 (4).

25 Schmelzpunkt: 198 °C

$R_f = 0,14$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,09 min.;  $[M+H]^+ = 445$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 253$  nm

30 (8) 4-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-N-benzyl-N-methyl-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 9 (1).

Schmelzpunkt: 214 °C

$R_f = 0,18$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,52 min.;  $[M+H]^+ = 487$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 253,2$  nm

(9) 3-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-N-benzyl-N-methyl-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 9 (0).

Schmelzpunkt: 157 °C

5  $R_f = 0,24$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,59 min.;  $[M+H]^+ = 487$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 203,8$  nm

(10) 4-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-3-chloro-N-benzyl-N-methyl-benzamid

10 Herstellung ausgehend von Verbindung 6 (5).

Schmelzpunkt: 152 °C

$R_f = 0,22$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,78 min.;  $[M+H]^+ = 521$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 209,5$  nm

15 (11) 4-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-2-chloro-N-benzyl-N-methyl-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 6 (4).

Schmelzpunkt: 180 °C

$R_f = 0,20$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

20 HPLC/MS (Methode G): RT = 3,85 min.;  $[M+H]^+ = 522$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 268,4$  nm

(12) N-(2-(2-[4-(Piperidin-1-carbonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl)-acetamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 9 (1).

25 Schmelzpunkt: 199 °C

$R_f = 0,67$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 85:15)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,25 min.;  $[M+H]^+ = 451$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 266,5$  nm

(13) N-(2-(2-[3-(Piperidin-1-carbonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl)-acetamid

30

Herstellung ausgehend von Verbindung 9 (0).

Schmelzpunkt: 179 °C

$R_f = 0,21$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,30 min.;  $[M+H]^+ = 451$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 245,6$  nm

(14) N-(2-(2-[2-Chloro-4-(piperidin-1-carbonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl)-acetamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 6 (5).

Schmelzpunkt: 108 °C

5  $R_f = 0,22$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,44 min.;  $[M+H]^+ = 485$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 243,7$  nm

(15) N-(2-(2-[3-Chloro-4-(piperidin-1-carbonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl)-acetamid

10 Herstellung ausgehend von Verbindung 6 (4).

Schmelzpunkt: 193 °C

$R_f = 0,22$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,52 min.;  $[M+H]^+ = 485$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 266,5$  nm

15 (16) N-(2-(2-[4-(Morpholin-4-carbonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl)-acetamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 9 (1).

Schmelzpunkt: 221 °C

$R_f = 0,65$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 85:15)

20 HPLC/MS (Methode G): RT = 2,85 min.;  $[M+H]^+ = 453$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 262,7$  nm

(17) N-(2-(2-[3-(Morpholin-4-carbonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl)-acetamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 9 (0).

25 Schmelzpunkt: 196 °C

$R_f = 0,18$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 2,89 min.;  $[M+H]^+ = 453$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 245,6$  nm

30 (18) N-(2-(2-[2-Chloro-4-(morpholin-4-carbonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl)-acetamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 6 (5).

Schmelzpunkt: 40 °C

$R_f = 0,20$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,31 min.;  $[M+H]^+ = 487$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 220,9$  nm

(19) N-(2-(2-[3-Chloro-4-(morpholin-4-carbonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl)-acetamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 6 (4).

Schmelzpunkt: 197 °C

5  $R_f$  = 0,20 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,09 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 487; Abs.  $\lambda$  max = 266,5 nm

(20) N-(2-{2-[4-(4-Methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-acetamid

10 Herstellung ausgehend von Verbindung 9 (1).

Schmelzpunkt: 228 °C

$R_f$  = 0,37 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 85:15)

HPLC/MS (Methode G): RT = 2,39 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 466; Abs.  $\lambda$  max = 272,2 nm

15 (21) N-(2-(2-[3-(4-Methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl)-acetamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 9 (0).

Schmelzpunkt: 186 °C

$R_f$  = 0,54 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

20 HPLC/MS (Methode G): RT = 2,50 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 466; Abs.  $\lambda$  max = 245,6 nm

(22) 4-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-N-pyridin-2-ylmethyl-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 9 (1).

25 Schmelzpunkt: 229 °C

$R_f$  = 0,61 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 85:15)

HPLC/MS (Methode G): RT = 2,68 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 474; Abs.  $\lambda$  max = 281,7 nm

30 (23) 3-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-N-pyridin-2-ylmethyl-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 9 (0).

Schmelzpunkt: 216 °C

$R_f$  = 0,69 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 85:15)

HPLC/MS (Methode G): RT = 2,70 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 474; Abs.  $\lambda$  max = 260,8 nm

(24) 4-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-N-pyridin-2-yl-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 9 (1).

Schmelzpunkt: 225 °C

5  $R_f = 0,09$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 85:15)

HPLC/MS (Methode G): RT = 4,24 min.;  $[M+H]^+ = 460$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 205,7$  nm

(25) 3-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-N-pyridin-2-yl-benzamid

10 Herstellung ausgehend von Verbindung 9 (0).

Schmelzpunkt: 251 °C

$R_f = 0,20$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 2,99 min.;  $[M+H]^+ = 460$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 247,5$  nm

15 (26) 4-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-N-(3,5-difluorbenzyl)-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 9 (1).

Schmelzpunkt: 231 °C

$R_f = 0,11$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

20 HPLC/MS (Methode G): RT = 3,67 min.;  $[M+H]^+ = 509$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 281,7$  nm

(27) 3-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-N-(3,5-difluorbenzyl)-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 9 (0).

25 Schmelzpunkt: 226 °C

$R_f = 0,72$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 85:15)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,71 min.;  $[M+H]^+ = 509$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 239,9$  nm

30 (28) 4-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-N-(1-phenylethyl)-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 9 (1).

Schmelzpunkt: 237 °C

$R_f = 0,10$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,60 min.;  $[M+H]^+ = 487$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 279,8$  nm

(29) 3-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-N-(1-phenyl-ethyl)-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 9 (0).

Schmelzpunkt: 234°C

5  $R_f = 0,23$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,66 min.;  $[M+H]^+ = 487$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 241,8 \text{ nm}$

#### Beispiel 9

- 10 3-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-benzoesäure N-[2-(2-Chloro-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-acetamid (1 eq.) 3-Aminobenzoesäure (4 eq.) und Isopropanol werden über Nacht bei 60 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit Essigsäureethylester verdünnt und mit 0.01 N HCL-Lösung gewaschen. Der gebildete Feststoff wird abfiltriert und mit Essigsäureethylester durch Zentrifugation gewaschen und soweit
- 15 erforderlich durch Chromatographie (Kieselgel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/AcOH = 10:1:0.1) gereinigt. Man erhält einen weißen Feststoff in 89% Ausbeute.

Schmelzpunkt: 282 °C

$R_f = 0,33$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,02 min.;  $[M+H]^+ = 384$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 238 \text{ nm}$

- 20 <sup>1</sup>H-NMR(D<sub>6</sub>-DMSO, 300MHz)  $\delta$ : 1.81 (s, 3 H), 3.32 (m, 2 H), 3.55 (m, 2 H), 7.22 (m, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.90 (m, 2 H), 8.22 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H).

Analog Beispiel 9 wurde folgende Verbindung erhalten:

- 25 (1) 4-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-benzoesäure

Smp: 260°C

$R_f = 0,33$  (Kieselgel; Methylenchlorid:Methanol:konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0.25)

Rt (HPLC, Methode E) = 3.21 min.

- <sup>1</sup>H-NMR(D<sub>6</sub>-DMSO, 300MHz)  $\delta$ : 1.82 (s, 3 H), 3.33 (m, 2 H), 3.54 (m, 2 H), 7.29 (m, 1 H), 7.88
- 30 (m, 5 H), 8.00 (m, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H).

#### Beispiel 10

N-(2-[2-(3-Acetylamino-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl)-acetamid

100 mg N-(2-[2-(3-Amino-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl)-acetamid

- 35 [2(67)] werden bei 0°C in 1 ml Pyridin und 1 ml Dichlormethan mit Acetylchlorid (1.1 eq.) in 0.5

ml Dichlormethan versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 2 ml ges. Bicarbonatlösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die org. Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird mit Essigsäureethylester, Diethylether und Dichlormethan gewaschen und gegebenenfalls  
5 mittels Chromatographie (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH-Gradient) gereinigt. Man erhält 102 mg eines Feststoffs.

Schmelzpunkt: 220 °C

R<sub>f</sub> = 0,11 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,12 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 397; Abs. λ max = 245,6 nm

10

(1) Pyridin-2-carbonsäure (3-[4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl)-amid

100 mg N-(2-[2-(3-Amino-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl)-acetamid [2(67)] werden mit 2-Pyridincarbonsäure (1.2 eq.), HOBT (1.2 eq.), HBTU (1.2 eq.) und

15

Diisopropylethylamin (2 eq.) in 2 ml DMF über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 2 ml ges. Bicarbonatlösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die org. Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird mit Essigsäureethylester, Diethylether und Dichlormethan gewaschen und gegebenenfalls mittels Chromatographie (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH-Gradient) gereinigt. Man erhält 109 mg eines  
20 Feststoffs.

Schmelzpunkt: 184 °C

R<sub>f</sub> = 0,24 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,69 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 460; Abs. λ max = 262,7 nm

25

Analog Beispiel 10 oder 10 (1) werden folgende Verbindungen erhalten:

(2) N-{4-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-3,5-difluor-N-methyl-benzamid

30

Herstellung ausgehend von Verbindung 2 (130).

Schmelzpunkt: 103-106°C

R<sub>f</sub> = 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,83 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 509; Abs. λ max = 261 nm

35

(3) N-(2-[2-(4-Acetylamino-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl)-acetamid



Herstellung ausgehend von Verbindung 2 (4).

Schmelzpunkt: 222°C

R<sub>f</sub> = 0,65 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,05 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 397; Abs. λ max = 266,5 nm

5

(4) N-(3-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl)-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 2 (67).

Schmelzpunkt: 215 °C

10 R<sub>f</sub> = 0,29 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,67 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 459; Abs. λ max = 257 nm

(5) N-(4-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl)-benzamid

15 Herstellung ausgehend von Verbindung 2 (4).

Schmelzpunkt: 252 °C

R<sub>f</sub> = 0,17 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,59 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 459; Abs. λ max = 219 nm

20 (6) Pyridin-2-carbonsäure (4-[4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl)-amid

Herstellung ausgehend von Verbindung 2 (4).

Schmelzpunkt: 215°C

R<sub>f</sub> = 0,22 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

25 HPLC/MS (Methode F): RT = 3,61min.; [M+H]<sup>+</sup> = 460; Abs. λ max = 220,9 nm

(7) Pyridin-2-carbonsäure {4-[4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-methyl-amid

Herstellung ausgehend von Verbindung 2 (130).

30 Schmelzpunkt: 144-145 °C

R<sub>f</sub> = 0,43 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,32 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 474; Abs. λ max = 263 nm

(8) N-(2-{2-[4-(Phenylsulfonyl-methyl-amino)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-acetamid

35

Herstellung ausgehend von Verbindung 2 (130).

Schmelzpunkt: 162-164°C

R<sub>f</sub> = 0,56 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,99 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 509; Abs. λ max = 267 nm

- 5 (9) N-{3-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-3,5-difluor-N-methyl-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 2 (131).

Schmelzpunkt: 193-195 °C

R<sub>f</sub> = 0,43 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

- 10 HPLC/MS (Methode H): RT = 3,31 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 509; Abs. λ max = 253 nm

(10) Pyridin-2-carbonsäure {3-[4-(2-acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-methyl-amid

Herstellung ausgehend von Verbindung 2 (131).

- 15 Schmelzpunkt: 188-190 °C

R<sub>f</sub> = 0,49 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,16 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 474; Abs. λ max = 253 nm

20

(11) N-(2-{2-[3-(Phenylsulfonyl-methyl-amino)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-acetamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 2 (131).

Schmelzpunkt: 117-120 °C

- 25 R<sub>f</sub> = 0,62 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,97 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 509 Abs. λ max = 234 nm

(12) N-(4-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl)-3,5-difluor-benzamid

- 30 Herstellung ausgehend von Verbindung 2 (4).

Schmelzpunkt: 277°C

R<sub>f</sub> = 0,18 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,74 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 495 ; Abs. λ max = 219 nm

- 35 (13) N-(2-[2-(3-Methansulfonylamido-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl)-acetamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 2 (67).

Schmelzpunkt: 188 °C

R<sub>f</sub> = 0,15 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,22 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 433; Abs. λ max = 243,7 nm

5

(14) N-(2-[2-(4-Methansulfonylamido-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl)-acetamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 2 (4).

Schmelzpunkt: 237 °C

10 R<sub>f</sub> = 0,17 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,14 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 433; Abs. λ max = 263 nm

(15) N-(2-[2-(3-Phenylfonylamido-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl)-acetamid

15 Herstellung ausgehend von Verbindung 2 (67).

Schmelzpunkt: 208°C

R<sub>f</sub> = 0,20 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,75 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 495; Abs. λ max = 236,1 nm

20 (16) N-(2-[2-(4-Phenylsulfonylamido-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl)-acetamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 2 (4).

Schmelzpunkt: 242 °C

R<sub>f</sub> = 0,22 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

25 HPLC/MS (Methode F): RT = 3.58 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 495; Abs. λ max = 264,6 nm

(17) N-(3-[4-(2-Acetylamino-ethylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl)-3,5-difluor-benzamid

Herstellung ausgehend von Verbindung 2 (67).

30 Schmelzpunkt: 231°C

R<sub>f</sub> = 0,24 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 4,00 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 495; Abs. λ max = 262,7 nm

35

Beispiel 11N-{2-[2-(3-Piperidin-1-ylmethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

80 mg N-{2-[2-(3-Formyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid,

- 5 1.1 Äq. Piperidin und 2 Äq. NaBH(OAc)<sub>3</sub> werden in 2 ml THF gelöst und der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion bricht man durch Zugabe von 2 ml gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung ab und extrahiert zweimal mit je 10 ml Methylenchlorid. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt reinigt man über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol.

- 10 Schmelzpunkt: 154-155°C

R<sub>f</sub> = 0,11 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,35min.; [M+H]<sup>+</sup> = 437; Abs. λ max = 253 nm

Analog zu Beispiel 11 werden folgende Verbindungen erhalten:

15

(1) N-(2-{2-[3-(3-Oxo-piperazin-1-ylmethyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-acetamid

Schmelzpunkt: 196-198 °C

R<sub>f</sub> = 0,23 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

- 20 HPLC/MS (Methode F): RT = 3,14min.; [M+H]<sup>+</sup> = 452; Abs. λ max = 255 nm

(2) N-{2-[2-(3-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

Schmelzpunkt: 172-173°C

- 25 R<sub>f</sub> = 0,16 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 85:15)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,25min.; [M+H]<sup>+</sup> = 423; Abs. λ max = 255 nm

(3) N-{2-[2-(3-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

- 30 Schmelzpunkt: 140-141°C

R<sub>f</sub> = 0,21 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 85:15)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,22 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 397; Abs. λ max = 253 nm

(4) 1-{3-[2-(3-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

35

Schmelzpunkt: 126-128 °C

R<sub>f</sub> = 0,19 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,43 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 437; Abs. λ max = 253 nm

- 5 (5) 1-{3-[2-(3-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

Schmelzpunkt: 122-124°C

R<sub>f</sub> = 0,14 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,5 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 463; Abs. λ max = 253 nm

10

- (6) 1-{3-[2-(3-Piperidin-1-ylmethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

Schmelzpunkt: 130-132°C

R<sub>f</sub> = 0,23 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

- 15 HPLC/MS (Methode F): RT = 3,52 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 477; Abs. λ max = 253 nm

- (7) 1-{3-[2-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

Schmelzpunkt: 93-95 °C

- 20 R<sub>f</sub> = 0,09 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,03 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 437; Abs. λ max = 259 nm

- (8) N-[2-(2-{4-[(Isobutyl-methyl-amino)-methyl]-phenylamino}-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-acetamid

- 25 Schmelzpunkt: 162-163 °C

R<sub>f</sub> = 0,38 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 85:15)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,11 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 439; Abs. λ max = 255 nm

- 30 (9) N-{2-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

Schmelzpunkt: 170-173 °C

R<sub>f</sub> = 0,18 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 85:15)

HPLC/MS (Methode G): RT = 2,83 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 423; Abs. λ max = 261 nm

- (10) 1-{3-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on  
Schmelzpunkt: 122-125 °C  
 $R_f = 0,23$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 85:15)  
5 HPLC/MS (Methode G): RT = 3,11 min.;  $[M+H]^+ = 463$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 263$  nm
- (11) 1-{3-[2-(4-Morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on  
Schmelzpunkt: 128-130 °C  
10  $R_f = 0,51$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
HPLC/MS (Methode G): RT = 3,02 min.;  $[M+H]^+ = 479$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 259$  nm
- (12) 1-(3-{2-[4-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-propyl)-pyrrolidin-2-on  
15 Schmelzpunkt: 83-85°C  
 $R_f = 0,11$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
HPLC/MS (Methode G): RT = 2,95 min.;  $[M+H]^+ = 506$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 265$  nm
- (13) N-[2-(2-{3-[(Diisopropylamino)-methyl]-phenylamino}-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-acetamid  
20 Schmelzpunkt: 60-63°C  
 $R_f = 0,21$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
HPLC/MS (Methode F): RT = 3,03 min.;  $[M+H]^+ = 453$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 253$  nm
- (14) 1-(3-{2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-propyl)-pyrrolidin-2-on  
25 Schmelzpunkt: 163 -163°C  
 $R_f = 0,46$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
HPLC/MS (Methode F): RT = 3,00 min.;  $[M+H]^+ = 520$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 263$  nm  
30
- (15) N-{2-[2-(4-Methylaminomethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid  
Schmelzpunkt: 130-132°C  
 $R_f = 0,05$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 8:2)  
35 HPLC/MS (Methode F): RT = 2,8 min.;  $[M+H]^+ = 383$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 261$  nm

- (16) 1-[3-(2-{3-[(Diisopropylamino)-methyl]-phenylamino}-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-pyrrolidin-2-on  
Schmelzpunkt: 141-143 °C
- 5  $R_f = 0,37$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
HPLC/MS (Methode F): RT = 3,24 min.;  $[M+H]^+ = 493$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 249$  nm
- (17) 1-[3-[2-(3-Methylaminomethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl]-pyrrolidin-2-on  
Schmelzpunkt: 65-68 °C
- 10 HPLC/MS (Methode F): RT = 2,98 min.;  $[M+H]^+ = 423$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 251$  nm
- (18) N-[2-(2-{4-[(Diisopropylamino)-methyl]-phenylamino}-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-acetamid  
Schmelzpunkt: 140-143 °C
- 15  $R_f = 0,26$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 85:15)  
HPLC/MS (Methode F): RT = 3,04 min.;  $[M+H]^+ = 453$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 251$  nm
- (19) N-[2-[2-(3-Methylaminomethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl]-acetamid  
Schmelzpunkt: 137-140 °C
- 20  $R_f = 0,09$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
HPLC/MS (Methode F): RT = 2,77 min.;  $[M+H]^+ = 383$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 253$  nm
- (20) 1-[3-(2-{4-[(Isobutyl-methyl-amino)-methyl]-phenylamino}-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-pyrrolidin-2-on  
Schmelzpunkt: 110-113 °C
- 25  $R_f = 0,36$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
HPLC/MS (Methode G): RT = 3,31 min.;  $[M+H]^+ = 479$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 265$  nm
- (21) N-[2-[2-(4-Azepan-1-ylmethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl]-acetamid  
Schmelzpunkt: 170-172 °C
- 30  $R_f = 0,11$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 85:15)  
HPLC/MS (Methode G): RT = 3,07 min.;  $[M+H]^+ = 451$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 263$  nm
- 35

- (22) 1-{3-[2-(4-Azepan-1-ylmethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on  
Schmelzpunkt: 142-145°C  
5  $R_f = 0,19$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 85:15)  
HPLC/MS (Methode G): RT = 3,31 min.;  $[M+H]^+ = 491$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 265$  nm
- (23) N-(2-{2-[4-(Isobutylamino-methyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-acetamid  
10 Schmelzpunkt: 163-165°C  
 $R_f = 0,13$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
HPLC/MS (Methode G): RT = 3,06 min.;  $[M+H]^+ =$  ; 425 Abs.  $\lambda_{\max} = 261$  nm
- (24) 1-{3-[5-Methyl-2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on  
15 Schmelzpunkt: 144-145°C  
 $R_f = 0,10$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 8:2)  
HPLC/MS (Methode F): RT = 2,12 min.;  $[M+H]^+ = 423$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 263$  nm
- (25) 1-(3-{2-[4-(Isobutylamino-methyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-propyl)-pyrrolidin-2-on  
20 Schmelzpunkt: 112-114°C  
 $R_f = 0,21$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
HPLC/MS (Methode G): RT = 3,28 min.;  $[M+H]^+ = 465$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 261$  nm
- (26) N-(2-{2-[4-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-acetamid  
25 Schmelzpunkt: 186-189°C  
 $R_f = 0,10$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 85:15)  
30 HPLC/MS (Methode F): RT = 3 min.;  $[M+H]^+ = 466$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 261$  nm
- (27) N-{2-[5-Chloro-2-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid  
Schmelzpunkt: 162-164°C  
35  $R_f = 0,25$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 4:1)



HPLC/MS (Methode F): RT = 2,88 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 403; Abs.  $\lambda$  max = 267 nm

(28) N-(2-{2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-ethyl)-acetamid

5 Schmelzpunkt: 80-83 °C

R<sub>f</sub> = 0,31 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,01 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 480; Abs.  $\lambda$  max = 257 nm

(29) 1-{3-[2-(4-Methylaminomethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

10

HPLC/MS (Methode F): RT = 2,28 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 423; Abs.  $\lambda$  max = 261 nm

(30) 1-(3-{2-[4-(2,5-Dimethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenylamino]-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino}-propyl)-pyrrolidin-2-on

15 Schmelzpunkt: 131-134 °C

R<sub>f</sub> = 0,18 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 3,09 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 491; Abs.  $\lambda$  max = 263 nm

(31) 1-{3-[2-(3-Morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-propyl}-pyrrolidin-2-on

20

Schmelzpunkt: 132-135 °C

R<sub>f</sub> = 0,47 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode G): RT = 2,88 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 479; Abs.  $\lambda$  max = 253 nm

(32) 1-[3-(2-{4-[(Diisopropylamino)-methyl]-phenylamino}-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-pyrrolidin-2-on

25

Schmelzpunkt: 121 °C

R<sub>f</sub> = 0,31 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

HPLC/MS (Methode F): RT = 3,42 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 493; Abs.  $\lambda$  max = 263 nm

30

(33) N-{2-[2-(3-Morpholin-4-ylmethyl-phenylamino)-5-trifluormethyl-pyrimidin-4-ylamino]-ethyl}-acetamid

Schmelzpunkt: 169-170 °C

R<sub>f</sub> = 0,443 (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)

35 HPLC/MS (Methode F): RT = 2,53 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 439; Abs.  $\lambda$  max = 255 nm

- (34) 1-[3-(2-{3-[(2,2,2-Trifluor-ethylamino)-methyl]-phenylamino}-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-pyrrolidin-2-on
- 5 Schmelzpunkt: 93-94°C  
 $R_f = 0,61$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
 HPLC/MS (Methode E): RT = 2,92 min.;  $[M+H]^+ = 491$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 253$  nm
- (35) N-[2-(2-{3-[(2,2,2-Trifluor-ethylamino)-methyl]-phenylamino}-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-acetamid
- 10 Schmelzpunkt: 139-144°C  
 $R_f = 0,44$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
 HPLC/MS (Methode E): RT = 3,11 min.;  $[M+H]^+ = 451$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 255$  nm
- (36) 1-[3-(2-{4-[(2,2,2-Trifluor-ethylamino)-methyl]-phenylamino}-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-pyrrolidin-2-on
- 15 Schmelzpunkt: 92-98°C  
 $R_f = 0,61$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)  
 HPLC/MS (Methode E): RT = 3,23 min.;  $[M+H]^+ = 491$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 251$  nm
- 20 (37) N-[2-(2-{4-[(2,2,2-Trifluor-ethylamino)-methyl]-phenylamino}-5-trifluoromethyl-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-acetamid
- Schmelzpunkt: 156-165°C  
 $R_f = 0,45$  (Kieselgel; Methylenchlorid: Methanol = 9:1)
- 25 HPLC/MS (Methode E): RT = 2,92 min.;  $[M+H]^+ = 451$ ; Abs.  $\lambda_{\max} = 257$  nm

### Beispiel 12

#### Herstellung von rekombinanten Cyclin-CDK Enzymen

- 30 Die entsprechenden cDNAs für humanes Cyclin B1 (Cyclin E, bzw. Cyclin D1) und humanes CDK1 (CDK2, bzw. CDK4) wurden mittels RT-PCR nach Standardmethoden kloniert, und in einen Transfervektor (Cycline in pAcG2T von Pharmingen, CDKs in p2Bac von Invitrogen) für das Baculovirussystem kloniert. Rekombinantes Cyclin B1-CDK1 (bzw. Cyclin E-CDK2, Cyclin D1-CDK4) wurde in High Five Insektenzellen (*Trichoplusia ni*) durch Coinfektion mit beiden
- 35 rekombinanten Baculoviren (nach 4. Amplifikationsrunde,  $>1 \times 10^8$  Viren/ml) exprimiert. 72

Stunden nach der Infektion wurden die High Five Zellen geerntet, und in flüssigem Stickstoff tiefgefroren. Nach dem Auftauen wurden die Zellen in Lysepuffer (50 mM HEPES pH 7.5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 5 µg/ml Leupeptin, 5 µg/ml Aprotinin, 100 µM NaF, 100 µM PMSF, 10 mM β-Glycerolphosphat, 100 µM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 30 mM Nitrophenylphosphat, 17.5 ml Lysepuffer pro 5 10<sup>8</sup> Zellen) resuspendiert und 30 min auf Eis inkubiert. Das Zell-Lysat wurde durch Zentrifugation von der Zelldebris befreit und die Menge an rekombinantem Cyclin B1-CDK1 Enzym (bzw. Cyclin E-CDK2, Cyclin D1-CDK4) im Gesamtlysat (ca. 1-5 mg/ml) wurde durch SDS-Polyacrylamid Gelelektrophorese bestimmt. Cyclin D1-CDK4 wurde über einen GST-tag am Cyclin D1 anschließend über Glutathion Beads gereinigt (Gesamtprotein ca. 0.2 mg/ml).

10

### Beispiel 13

#### Cyclin B1-CDK1 Kinase Inhibitionstest

Alle Kinasetests wurden in 96-well Mikrotiterplatten (Greiner PS ) in einem Endvolumen von 60 µl durchgeführt. Der Kinasetest enthielt 1% DMSO (v/v) , 5 µg Histon H1 (Kalbsthymus, Roche 15 Molecular Biochemicals), 1 bis 5 µg eines Zell-Lysates mit rekombinantem Cyclin B1/CDK1, die Testsubstanz (von 1 nM bis 10 µM Endkonzentration) und Kinasepuffer (15 mM MgCl<sub>2</sub>, 25 mM MOPS, pH 7.0, 0.1 mM DTT). Als negativ Kontrolle wurde die Kinasereaktion in Abwesenheit des Substrates Histon H1 durchgeführt. Als Positivkontrolle wurde die Kinasereaktion in Abwesenheit einer Testsubstanz durchgeführt. Als interne Kontrolle wurden 30 µM und 300 µM 20 (Endkonzentration) des Kinaseinhibitors Olomoucine (Alexis) eingesetzt.

Die PS Mikrotiterplatten wurden auf Eis gestellt, und nacheinander wurden 10 µl der Testsubstanz in verschiedenen Konzentrationen (jeweils in 6% DMSO), 20 µl des Histon H1 (250 µg/ml in Kinasepuffer ), 20 µl Cyclin B1/CDK1 (1 bis 5 µg des rekombinanten Zell-Lysates in 25 20 µl Kinasepuffer) zupipettiert und gemischt. Die Kinasereaktion wird gestartet durch die Zugabe von 10 µl ATP-Mix (0.045 mM ATP, 0.5 µCi <sup>33</sup>P-γATP in Kinase Puffer) und für 30 min bei 30 °C und 600 rpm in einem Schüttelinkubator inkubiert. Nach der Inkubation wurden die Platten auf Eis gestellt und die Proteine durch Zugabe von 125 µl eiskalter 5% Trichloressigsäure präzipitiert. Nach 15 min auf Eis wurden die Präzipitate auf Packard Unifilter 96 GF/B Platten mit 30 dem Packard Harvester System transferiert, und durch Vakuumfiltration gesammelt. Die Präzipitate wurden 4 mal mit dest. H<sub>2</sub>O bei Raumtemperatur gewaschen. Die Filterplatten wurden anschließend bei 60°C getrocknet und mit 50 µl Szintillationsflüssigkeit pro well versehen (Ultima Gold, Packard). Die Platte wurde mit Sealing Tape verschlossen und nach 1 Stunden in einem Szintillationsmeßgerät (Micro Beta von Wallac) gemessen.

Die Inhibition der Substanzen wurde in Prozent der Kontrolle (Cyclin B1-CDK1 ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Enzymaktivität zu 50% hemmt (IC50) abgeleitet.

5 Beispiel 14

Cyclin E-CDK2 Kinase Inhibitionstest

Der Inhibitionstest mit Cyclin E-CDK2 wurde nach dem gleichen Protokoll wie für Cyclin B1-CDK1 durchgeführt, nur das als Enzym rekombinantes Cyclin E-CDK2 verwendet wurde.

10 Beispiel 15

Cyclin D1-CDK4 Kinase Inhibitionstest

Für den Inhibitionstest mit Cyclin D1-CDK4 wurde rekombinantes Retinoblastoma Protein (pRB) von aa379-928, das am N-terminus einen GST-tag enthält, als Substrat verwendet. GST-pRB wurde in Bakterien exprimiert und anschließend über Glutathion Beads gereinigt (ca. 0.2 mg/ml).

- 15 Der Kinasetest enthielt 1% DMSO (v/v), 10 µg pRB, 0.4 µg eines Zell-Lysates mit rekombinatem Cyclin D1-CDK4, die Testsubstanz (von 1 nM bis 10 µM Endkonzentration) und Kinasepuffer (15 mM MgCl<sub>2</sub>, 25 mM MOPS, pH 7.0, 0.1 mM DTT). Als negativ Kontrolle wurde die Kinasereaktion in Abwesenheit des Substrates pRB durchgeführt. Als Positivkontrolle wurde die Kinasereaktion in Abwesenheit einer Testsubstanz durchgeführt. Als interne Kontrolle wurden
- 20 30 µM und 300 µM (Endkonzentration) des Kinaseinhibitors Olomoucine (Alexis) eingesetzt.

Die PS Mikrotiterplatten wurden auf Eis gestellt, und nacheinander wurden 10 µl der Testsubstanz in verschiedenen Konzentrationen (jeweils in 6% DMSO), 20 µl pRB (10 µg in Kinasepuffer), 20 µl Cyclin D1-CDK4 (0.4 µg des rekombinanten Zell-Lysates in 20 µl Kinasepuffer) zupipettiert und gemischt. Die Kinasereaktion wurde durch die Zugabe von 10 µl

25 ATP-Mix (0.045 mM ATP, 1 µCi <sup>33</sup>P-ATP in Kinase Puffer) gestartet und für 45 min bei 32 °C und 600 rpm in einem Schüttelinkubator inkubiert. Nach der Inkubation wurden 50 µl des Reaktionsansatzes auf P81 Filter (Whatmann) pipettiert. Nach 20 sec Einwirkzeit wurden die Filter 4 mal mit 1.5% Phosphorsäure gewaschen (ca. 5min pro Waschschrift) und dabei leicht geschüttelt. Nach dem Waschen wurden die Filter bei 85°C getrocknet, mit

- 30 Szintillationsflüssigkeit versehen und in einem Szintillationszähler (Micro Beta von Wallac) gemessen.

Beispiel 16

Messung der Cytotoxizität an kultivierten humanen Tumorzellen

Zellen der der nicht-kleinzelligen Lungen Tumorzell-Linie NCI H-460 (erhalten von American Type Culture Collection (ATCC)) wurden in RPMI1640 Medium (Gibco) und 10% fötalem Rinderserum (Gibco) kultiviert und in der log-Wachstumsphase geerntet. Anschließend wurden die NCI H-460 Zellen in 96-well Platten (Costar) mit einer Dichte von 1000 Zellen pro well  
5 eingebracht und über Nacht in einem Inkubator (bei 37°C und 5 % CO<sub>2</sub>) inkubiert, wobei auf jeder Platte 6 wells nur mit Medium gefüllt wurden (3 wells zur Mediumkontrolle, 3 wells zur Inkubation mit reduzierten AlamarBlue). Die Wirksubstanzen wurden in verschiedenen Konzentrationen (gelöst in DMSO; Endkonzentration: 1%) zu den Zellen zugegeben (jeweils als Dreifachbestimmung) Nach 72 Stunden Inkubation wurden zu jeden well 20 µl AlamarBlue  
10 (AccuMed International) zugesetzt, und die Zellen für weitere 5 Stunden inkubiert. Zur Kontrolle wurde zu 3 wells je 20 µl reduziertes Alamar Blue gegeben (AlamarBlue Reagenz, das für 30 min autoklaviert wurde). Nach 5 Stunden Inkubation wurde der Farbumsatz des AlamarBlue Reagenz in den einzelnen wells in einem Perkin Elmer Fluoreszenzspektrophotometer bestimmt (Exitation 530 nm, Emission 590 nm, Slits 15, Integrate time 0.1). Die Menge an umgesetzten AlamarBlue  
15 Reagenz repräsentiert die metabolische Aktivität der Zellen. Die relative Zellaktivität wurde in Prozent der Kontrolle (NCI H-460 Zellen ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Zellaktivität zu 50% hemmt (IC<sub>50</sub>) abgeleitet. Die Werte wurden hierbei aus dem Mittelwert von drei Einzelbestimmungen - unter Korrektur des Leerwertes (Mediumkontrolle)- berechnet.

20

verwendete Abkürzungen:

ATP	Adenosintriphosphat
Ci	Curie
DTT	1,4-Dithiothreit
25 DMSO	Dimethylsulfoxid
GST	Glutathion-S-Transferase
HEPES	N-2-Hydroxyethylpiperazin-N'-2'-Ethansulfonsäure
MOPS	3-(N-Morpholino)-propansulfonsäure
NaF	Natriumfluorid
30 PMSF	Phenylmethylsulfonylfluorid

Folgende erfindungsgemäßen Verbindungen weisen im CDK1-Tests (Beispiel 13) einen CDK1/CyclinB1 IC<sub>50</sub> Wert von weniger als 100 nM auf:

35 Beispiel 1:

Laufende Nummern: 003, 004, 005, 008, 009, 010, 011, 012, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 049, 050, 052, 053, 054, 055, 067, 073, 077, 079, 080, 088, 093, 104, 107, 109, 111, 112, 113, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 152, 304, 349, 388, 585, 628, 5 651, 652, 654, 655, 656, 661, 662, 663, 683, 685, 689, 690, 692, 693, 694, 695

Beispiel 2:

Laufende Nummern: 002, 003, 004, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 036, 037, 038, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 051, 052, 053, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 075, 076, 106, 109, 134, 136, 141, 142

10 Beispiel 4:

Laufende Nummer: 001

Beispiel 5:

Laufende Nummer: 000

Beispiel 7:

15 Laufende Nummern: 001, 002, 006, 010, 012, 013, 015, 021, 022, 024, 027, 028, 029, 032, 035, 036

Beispiel 8:

Laufende Nummern: 003, 007, 024, 026, 028

Beispiel 9:

20 Laufende Nummer: 001

Beispiel 10:

Laufende Nummern: 000, 014, 015, 016

Beispiel 11:

25 Laufende Nummer: 034

Darreichungsformen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral, transdermal, inhalativ oder parenteral  
30 verabreicht werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen liegen hierbei als aktive Bestandteile in üblichen Darreichungsformen vor, beispielsweise in Zusammensetzungen, die im wesentlichen aus einem inerten pharmazeutischen Träger und einer effektiven Dosis des Wirkstoffs bestehen, wie beispielsweise Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirupe, Suppositorien, transdermale Systeme etc.. Eine wirksame Dosis der  
35 erfindungsgemäßen Verbindungen liegt bei einer oralen Anwendung zwischen 1 und 100, vorzugsweise zwischen 1 und 50, besonders bevorzugt zwischen 5-30 mg/Dosis, bei intravenöser oder intramuskulärer Anwendung zwischen 0,001 und 50, vorzugsweise zwischen 0,1 und 10

mg/Dosis. Für die Inhalation sind erfindungsgemäß Lösungen geeignet, die 0,01 bis 1,0, vorzugsweise 0,1 bis 0,5 % Wirkstoff enthalten. Für die inhalative Applikation ist die Verwendung von Pulvern bevorzugt. Gleichfalls ist es möglich, die erfindungsgemäßen Verbindungen als Infusionslösung, vorzugsweise in einer physiologischen Kochsalzlösung oder

5   Nährsalzlösung einzusetzen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen

10   sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchezucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk,

15   und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen

20   mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten

25   Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten.

30   Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

- 5 Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

- 10 Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Eine therapeutisch wirksame Tagesdosis beträgt zwischen 1 und 800 mg, bevorzugt 10 - 300 mg pro Erwachsener.

- 15 Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

#### Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

20	A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
		Wirkstoff	100 mg
		Milchzucker	140 mg
		Maisstärke	240 mg
25		Polyvinylpyrrolidon	15 mg
		Magnesiumstearat	<u>5</u> mg
			500 mg

- 30 Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

- 35 B) Tabletten pro Tablette



	Wirkstoff	80 mg
	Maisstärke	190 mg
	Milchzucker	55 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
5	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
	Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
		400 mg

- 10 Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natrium-carboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

15

	C) <u>Dragées</u>	<u>pro Dragée</u>
	Wirkstoff	5 mg
	Maisstärke	41,5 mg
	Milchzucker	30 mg
20	Polyvinylpyrrolidon	3 mg
	Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
		80 mg

- Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gut  
 25 gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite, trocknet bei ca. 45°C und schlägt das Granulat anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von Magnesiumstearat werden auf einer Tablettiemaschine gewölbte Dragéekerne mit einem Durchmesser von 6 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragéekerne werden auf  
 30 bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

	D) <u>Kapseln</u>	<u>pro Kapsel</u>
	Wirkstoff	50 mg
35	Maisstärke	268,5 mg

Magnesiumstearat	<u>1,5</u> mg
	320 mg

- Substanz und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die  
5 feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit  
Magnesiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine kapseln Größe 1 abgefüllt.

E)	<u>Ampullenlösung</u>	
	Wirkstoff	50 mg
10	Natriumchlorid	50 mg
	Aqua pro inj.	5 ml

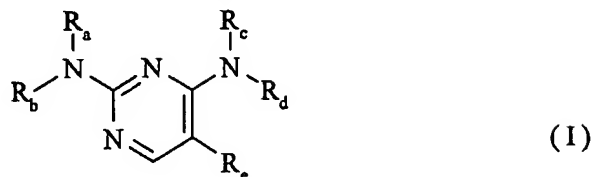
- Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit  
Natriumchlorid als Isotonans versetzt. die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das  
15 Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und  
zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

F)	<u>Suppositorien</u>	
	Wirkstoff	50 mg
20	Adeps solidus	<u>1650</u> mg
		1700 mg

- Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz  
homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte  
25 Suppositorienformen ausgegossen.

**Patentansprüche**

## 1. Trisubstituierte Pyrimidine der Formel I,



5 wobei

$R_a$  für ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe steht,

$R_b$  für eine gegebenenfalls im Alkylenteil durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte  
 10 Aralkylgruppe, die im Arylteil durch eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  
 Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Cyano-,  
 Trifluormethyl- oder Nitrogruppe oder ein oder zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder  
 eine oder zwei Hydroxy-, Alkyl- oder Alkoxygruppen, wobei die Substituenten gleich oder  
 verschieden sein können, oder durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei jeweils  
 15 eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine  
 Carbonylgruppe oder in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine  
 Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom, durch eine Imino-, N-Aryl-imino- oder  
 N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein können, substituiert sein kann, steht, oder

20 für eine gegebenenfalls durch die Reste  $R_1$  bis  $R_3$  substituierte Phenylgruppe steht, wobei

$R_1$  und  $R_2$  jeweils unabhängig voneinander für

ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom stehen, oder

eine  $C_{1-2}$ -Alkyl- oder Hydroxygruppe,

25 eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- oder  $C_{4-7}$ -Cycloalkoxygruppe, die jeweils durch eine oder zwei  
 Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte  $C_{2-5}$ -Alkenylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte  $C_{2-5}$ -Alkynylgruppe

30 eine Aryl-, Aryloxy-, Aralkyl-, Aralkoxy-, Alkylsulphenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-,  
 Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulphenyl-, Trifluormethylsulfinyl-, Trifluormethylsulfo-

nyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulfenyl-, Aralkylsulfinyl- oder Aralkylsulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte C<sub>2-4</sub>-Alkyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkoxygruppe,

5 eine Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino-,  
N-Alkyl-C<sub>3-7</sub>-cycloalkylamino-, Arylamino-, N-Alkyl-arylamino-, Aralkylamino- oder N-Alkyl-aralkylaminogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige

10 Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen  
Alkyleniminogruppen jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte  
Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe oder in den vorstehend erwähnten 6-  
bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein  
Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-,  
15 N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Arylcarbonyl-imino-,  
N-Arylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein können,

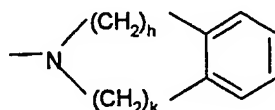
eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino)carbonyl-  
oder (Alkylenimino)sulfonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil,  
20 wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine  
Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine  
Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-  
imino-, N-Arylcarbonyl-imino-, N-Arylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-  
iminogruppe ersetzt sein kann,

25 eine Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkyl-sulfonylamino-, N-Alkyl-  
alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-,  
Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Aralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-  
aralkylcarbonylamino-, Aralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-aralkylsulfonylamino-,  
Perfluoralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-perfluoralkylsulfonylamino-, Alkylcarbonyl-,  
30 Arylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Aryl-hydroxymethyl-, Aralkyl-hydroxymethyl-,  
Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aralkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-,  
Dialkylaminocarbonyl-, Arylaminocarbonyl-, N-Alkyl-arylaminocarbonyl-,  
Aralkylaminocarbonyl-, N-Alkyl-aralkylaminocarbonyl-, N-Hydroxy-aminocarbonyl-, N-  
Hydroxy-alkylaminocarbonyl-, N-Alkoxy-aminocarbonyl-, N-Alkoxy-  
35 alkylaminocarbonyl-, Cyano-, Azido-, N-Cyano-amino- oder N-Cyano-alkylaminogruppe,

- eine Sulfo-, Alkoxysulfonyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-,  
Dialkylaminosulfonyl-, Arylaminosulfonyl-, Pyridylaminosulfonyl-,  
Pyrimidinylaminosulfonyl-, N-Alkyl-arylaminosulfonyl-, Aralkylaminosulfonyl- oder  
5 N-Alkyl-aralkylaminosulfonylgruppe,
- eine Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-, O,O'-Dialkyl-phosphono-, O-Aralkyl-phosphono-  
oder O,O'-Diaralkyl-phosphonogruppe,
- 10 eine durch  $R_4$  substituierte  $C_{1-2}$  Alkylgruppe, wobei
- $R_4$  eine Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Aralkoxy-, Amino-, Alkylamino-,  
Haloalkylamino-, Dialkylamino-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-,  
Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulfenyl-, Aralkylsulfinyl-,  
15 Aralkylsulfonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,  
Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppe,  
eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige  
Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen  
Alkyleniminogruppen jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte  
20 Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe oder in den vorstehend erwähnten 6-  
bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch  
ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-,  
N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-,  
N-Arylcarbonyl-imino-, N-Arylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-  
25 iminogruppe ersetzt sein können, oder
- eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige  
Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen  
Alkyleniminogruppen jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte  
30 Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe oder in der vorstehend erwähnten 6-  
bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen durch eine oder zwei Hydroxy-, Alkoxy-,  
Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Amino-,  
Alkylamino- und Dialkylaminogruppe substituiert sein kann

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte  
 (Alkylenimino)carbonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im  
 Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen  
 Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein  
 5 Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-  
 imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Arylcarbonyl-imino-,  
 N-Arylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein  
 kann, darstellt, oder

10 eine Gruppe der Formel



in der

h und k, die gleich oder verschieden sein können, die Zahlen 1 bis 3 oder h die Zahl  
 15 0 und k die Zahl 2, 3 oder 4 bedeuten, wobei zusätzlich der obige Benzöteil durch  
 Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,  
 Alkoxy-, Carboxy- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert, wobei die  
 Substituenten jeweils gleich oder verschieden sein können, und der obige gesättigte  
 cyclische Alkyleniminoteil durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituiert sein kann,

20 stehen,

**R<sub>3</sub>** für ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-2</sub> Alkyl-, C<sub>1-2</sub> Alkoxy- oder  
 Trifluormethylgruppe steht, oder

25 für einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen, aromatischen Ring mit mindestens einem  
 Stickstoffatom und optional einem Schwefel- oder Sauerstoffatom, der durch eine oder  
 zwei Alkyl-, Aryl- oder Aralkylreste substituiert sein kann,  
 steht, oder

30 für eine Sulfo-, Alkoxysulfonyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-,  
 Dialkylaminosulfonyl-, Arylaminosulfonyl-, Pyridylaminosulfonyl-,  
 Pyrimidinylaminosulfonyl-, N-Alkyl-arylaminosulfonyl-, Aralkylaminosulfonyl- oder  
 N-Alkyl-aralkylaminosulfonylgruppe steht,

**R<sub>2</sub>** zusammen mit **R<sub>3</sub>**, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, für  
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte  
5 Methylendioxygruppe, oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte n-  
C<sub>3-6</sub>-Alkylengruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,  
durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-,  
10 N-Arylcarbonyl-imino- oder N-Arylsulfonyl-iminogruppe ersetzt sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch eine  
oder zwei Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-,  
Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyangruppen  
15 substituierte 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe, wobei die Substituenten gleich oder  
verschieden sein können, oder  
eine Gruppe der Formel



20 in der  
die Methylengruppen der so gebildeten cyclischen Alkyleniminoteile zusätzlich durch 1  
oder 2 Alkylgruppen substituiert sein können,

25 **R<sub>5</sub>** ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Haloalkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe  
bedeutet, und

m und n, die gleich oder verschieden sein können, die Zahlen 1, 2 oder 3 bedeuten,  
wobei in den so gebildeten Alkyleniminoteilen jeweils eine oder zwei zu dem  
Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt  
30 sein können, oder  
m die Zahl 0 und n die Zahl 2, 3 oder 4 bedeuten, wobei in den so gebildeten  
Alkyleniminoteilen jeweils die zu dem Stickstoffatom benachbarte  
Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder

- $R_2$  zusammen mit  $R_3$  eine Gruppe, der Formel  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)-$ ,  
 $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{NH}-\text{N}=\text{N}-$ ,  $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}=\text{N}-$ ,  
 $-\text{O}-\text{CH}=\text{N}-$ ,  $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$  oder  $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$  und die Tautomere der von  $-\text{NH}-\text{N}=\text{N}-$ ,  
 $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}=\text{N}-$  definierten Ringsysteme, wobei jedes  
 5 Wasserstoffatom durch eine Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe substituiert sein  
 kann,  
 stehen, oder
- $R_a$  zusammen mit  $R_1$ , sofern  $R_1$  in o-Stellung zu dem durch  $R_a$  substituierten Stickstoffatom steht,  
 10 auch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte n-C<sub>2-4</sub>-Alkylengruppe  
 darstellen, und
- $R_c\text{NR}_d$  eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder 1 bis 2 Arylgruppen substituierte 4-  
 bis 8-gliedrige Alkyliminogruppe, die zusätzlich durch den Rest  $R_e$  substituiert ist, wobei  
 15
- $R_e$  für eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-,  
 Dialkylaminocarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Aralkoxy-,  
 Alkylcarbonyloxy-, Arylcarbonyloxy-, Amino-, Alkylamino-,  
 Hydroxy-C2-4-alkylamino-, Dialkylamino-, Cyanamino-, Formylamino-,  
 20 N-(Alkyl)-N-(hydroxy-C2-4-alkyl)amino-, Bis-(hydroxy-C2-4-alkyl)-  
 aminogruppe, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfenyl-,  
 Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulfenyl-, Aralkylsulfinyl-, Aralkylsulfonyl-,  
 eine Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-  
 Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-,  
 25 Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Aralkylcarbonylamino-, N-  
 Alkyl-aralkylcarbonylamino-, Aralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-  
 aralkylsulfonylamino-, Alkoxy-carbonylamino-, N-Alkyl-alkoxy-carbonylamino-,  
 Alkoxy-carbonylalkylamino-, N-(Alkyl)-N-(alkoxy-carbonylalkyl)-amino-,  
 Aralkoxy-carbonylamino- oder N-Alkyl-aralkoxy-carbonylaminogruppe,  
 30
- eine  $(\text{NR}_8\text{R}_9)\text{CONR}_7$ - oder  $(\text{NR}_8\text{R}_9)\text{SO}_2\text{NR}_7$ -Gruppe, in denen  
 $R_7$ ,  $R_8$  und  $R_9$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein  
 Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Aryl- oder Pyridylgruppe, oder  
 $R_7$  und  $R_8$  zusammen eine n-C<sub>2-4</sub>-Alkylengruppe und  $R_9$  ein Wasserstoffatom oder  
 35 eine Alkyl-, Aryl- oder Pyridylgruppe darstellen,



eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte  
(Alkylenimino)carbonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei  
in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine  
5 Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine  
Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-  
imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,  
eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder eine Hydroxyalkylgruppe  
substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 5-  
10 bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom  
benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder eine Hydroxyalkylgruppe  
substituierte 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei jeweils eine Methylengruppe  
15 in 4-Stellung des Alkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine  
Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkylimino-, N-Alkylcarbonyl-imino-,  
N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Arylimino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt ist und  
zusätzlich im Alkyleniminoteil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils eine oder zwei  
der zu den Stickstoffatomen benachbarten Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe  
20 ersetzt sein können,

eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-,  
Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-,  
N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,  
25 Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige  
Alkyleniminogruppe,

eine durch eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder  
Dialkylaminocarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Amino-, Alkylamino-,  
30 Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-,  
Alkoxycarbonylamino-, N-Alkyl-alkoxycarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-  
alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-,  
Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Aminocarbonylalkylamino-, N-(Alkyl)-  
N-(aminocarbonylalkyl)-amino-, Alkylaminocarbonylalkylamino-, N-(Alkyl)-N-  
35 (alkylaminocarbonylalkyl)-amino-, Dialkylaminocarbonylalkylamino-, N-(Alkyl)-N-

(dialkylaminocarbonylalkyl)-amino-, Dialkylaminoalkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl- oder Arylsulfonylgruppe substituierte Alkylgruppe,

5 eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino)alkylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino- oder N-Alkylcarbonyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

10 eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino)carbonylalkylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine (Carboxyalkyl)oxy-, (Alkoxycarbonylalkyl)oxy-, (Aminocarbonylalkyl)oxy-, (Alkylaminocarbonylalkyl)oxy- oder (Dialkylaminocarbonylalkyl)oxy-gruppe, eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte  
20 [(Alkylenimino)carbonylalkyl]oxy-gruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

25 eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-Alkyl-imino-, Alkylcarbonylimino-, Alkylsulfonyliminogruppe ersetzt ist,

30 eine gegebenenfalls jeweils im Aryteile durch ein oder zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder eine oder zwei Nitro-, Alkyl-, Alkoxy- oder Cyanogruppen, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, substituierte 3,4-Dihydro-1H-quinazolin-2-on-3-yl- oder 1H-Benzimidazol-2-on-1-yl-gruppe, darstellt,

stehen, oder

$R_cNR_d$  eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte 6- bis 8-gliedrige Alkyleniminogruppe, die zusätzlich durch den Rest  $R_6$  substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-,  
 5 N-Oxido-N-alkylimino- oder  $R_{10}N$ -Gruppe ersetzt ist, wobei

$R_{10}$  für ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Hydroxy- $C_{2-4}$ -alkyl-, Alkoxy- $C_{2-4}$ -alkyl-, Amino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Alkylamino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Dialkylamino- $C_{2-4}$ -alkyl-, (Hydroxy- $C_{2-4}$ -alkoxy)- $C_{2-4}$ -alkyl-, Aminocarbonylalkyl-,  
 10 Alkylaminocarbonylalkyl-, Dialkylaminocarbonylalkyl-, Aryl-, Formyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Arylcarbonyl-, Aryl-sulfonyl-, Aralkylcarbonyl-, Aralkylsulfonyl-, Alkoxy- $C_{2-4}$ -alkyl-, Alkoxy- $C_{2-4}$ -alkyl-, Cyano-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe, eine Amino-alkylcarbonyl-, Alkylamino-alkylcarbonyl-, Dialkylamino-alkylcarbonyl-gruppe,  
 15

eine durch eine, zwei oder drei Arylgruppen substituierte Alkylgruppe, eine 8-Alkyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylgruppe, eine Aryl- oder eine 2-, 3- oder 4-Pyridylgruppe oder 2-, 4- oder 5  
 20 Pyrimidinylgruppe eine (Alkylenimino)carbonyl- oder (Alkylenimino)carbonylalkyl-gruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-,  
 25 Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann, steht, oder

$R_cNR_d$  für eine in 4-Position durch eine Carboxy-, Alkoxy- $C_{2-4}$ -alkyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonylgruppe substituierte 3-Thiazolidinyl-Gruppe steht, oder  
 30

$R_cNR_d$  eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 1-Pyrrolidinylgruppe, in der zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält,  
 35

wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten 1-Pyrrolidinygruppen zusätzlich durch den Rest  $R_6$ , der wie vorstehend erwähnt definiert ist, substituiert sind, steht

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 1-Piperidiny- oder 1-Azacyclohept-1-yl-gruppe, in denen zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten 1-Piperidiny- und 1-Azacyclohept-1-yl-gruppen zusätzlich durch den Rest  $R_6$ , der wie vorstehend erwähnt definiert ist, substituiert sind,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 1-Pyrrolidinygruppe, in der zwei Wasserstoffatome in 3-Stellung durch eine -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-Gruppe substituiert sind,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 1-Piperidiny- oder 1-Azacyclohept-1-yl-gruppe, in denen in 3-Stellung oder in 4-Stellung jeweils zwei Wasserstoffatome durch eine -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-Gruppe substituiert sind,

eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte 1-Azetidinygruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine geradkettige C<sub>4-6</sub>-Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei jeweils eine Methylengruppe in der C<sub>4-6</sub>-Alkylenbrücke durch eine R<sub>10</sub>N-Gruppe ersetzt ist, wobei R<sub>10</sub> wie vorstehend definiert ist, wobei der so gebildete bicyclische Ring zusätzlich durch eine

Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Cyano-, Alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Alkoxycarbonylamino-, Arylcarbonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

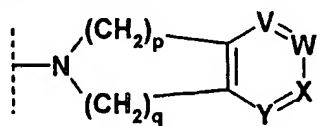
5

eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny- oder 1-Azacyclohept-1-ylgruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine geradkettige C<sub>3-6</sub>-Alkylenebrücke ersetzt sind, wobei jeweils eine Methylengruppe in der C<sub>3-6</sub>-Alkylenebrücke durch eine R<sub>10</sub>N-Gruppe ersetzt ist, wobei R<sub>10</sub> wie vorstehend definiert ist, wobei der so gebildete bicyclische Ring zusätzlich durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Cyano-, Alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Alkoxycarbonylamino-, Arylcarbonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

10

15

eine gegebenenfalls in den Alkylteilen durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte Gruppe der Struktur



20

worin

p und q, die gleich oder verschieden sein können, die Zahl 1 oder 2 bedeuten, und

die Einheit-V=W-X=Y- eine der Gruppen (a), (b), (c), (d) oder (e) bedeutet:

- N=C-C=C- (a),
- C=N-C=C- (b),
- C=N-N=C- (c),
- N=C-C=N- (d),
- N=C-N=C- (e),

25

30

oder -V=W- zusammengenommen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und -X=Y- eine der Gruppen -N=C-, -C=N- oder -C=C- bedeuten,

oder -V=W- zusammengekommen eine Imino-, N-Alkyl-imino, N-Aralkyl-imino oder N-Aryl-imino-Gruppe und -X=Y- eine der Gruppen -N=N-, -N=C-, -C=N- oder -C=C- bedeuten,

- 5 oder, sofern p und q nicht gleich sind,  
 -X=Y- zusammengekommen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und -V=W- eine der Gruppen -N=C-, -C=N- oder -C=C- bedeuten,  
 oder -X=Y- zusammengekommen eine Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Aralkyl-imino- oder N-Aryl-imino-Gruppe und -V=W- eine der Gruppen -N=N-, -N=C-, -C=N- oder -C=C-  
 10 bedeuten,

- wobei eines oder zwei der verfügbaren Kohlenstoffatome der Einheit -V=W-X=Y- jeweils durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder  
 15 Hydrazinocarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann und die verbleibenden verfügbaren Kohlenstoffatome der Einheit -V=W-X=Y- durch ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe substituiert sind,

- 20 oder  
 R<sub>c</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-8</sub>-Alkylgruppe,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-alkyl- oder Aralkylgruppe, die jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituiert sein können,

- 25 eine Alkylgruppe, die  
 durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Aralkoxy-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-,  
 30 N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, N-Alkyl-trifluormethylsulfonylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aralkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Cyanogruppe,

durch eine 2-,3- oder 4- Pyridylgruppe,

durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte Alkylenimino- oder (Alkylenimino)carbonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine

5 Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Aryl-imino-, N-Aralkyl-imino-, N-Arylcarbonyl-imino- oder N-Alkylcarbonyl-iminogruppe ersetzt sein kann, substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte C<sub>3-5</sub>-Alkenylgruppe, wobei der

10 Vinylteil nicht mit dem Stickstoffatom der R<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>-Gruppe verknüpft sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte C<sub>3-5</sub>-Alkynylgruppe, wobei der Ethinylteil nicht mit dem Stickstoffatom der R<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>-Gruppe verknüpft sein kann, und

15 R<sub>d</sub> eine C<sub>1-16</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen (a) bis (n) substituiert ist:

- (a) eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Hydroxy-C<sub>2-4</sub>-alkylaminocarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Alkoxy-,
- 20 Aryloxy-, Aralkoxy-, C<sub>2-4</sub>-Alkylendioxy-, Alkylcarbonyloxy-, Arylcarbonyloxy-, Formylamino-, Alkylcarbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Naphthylamino-, Aralkylamino-, Diaralkylamino- oder N-Alkyl-aralkylaminogruppe,
- (b) eine gegebenenfalls im Arylteil durch ein oder zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder eine oder zwei Nitro-, Trifluormethyl-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-,
- 25 Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppen substituierte Phenylamino-, N-Alkyl-N-phenylamino-, Pyridylamino oder N-Alkyl-N-pyridylaminogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
- 30 (c) eine durch einen, zwei oder drei Arylreste substituierte Alkoxygruppe,
- (d) eine Hydroxy-C<sub>2-4</sub>-alkylaminocarbonyl-, Alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkylaminocarbonyl-, Amino-C<sub>2-4</sub>-alkylaminocarbonyl-, Alkylamino-C<sub>2-4</sub>-alkylaminocarbonyl-, Dialkylamino-C<sub>2-4</sub>-alkylaminocarbonyl-, Carboxyalkylaminocarbonyl-, Alkoxy-carbonylalkylaminocarbonyl-, Aminocarbonylalkylaminocarbonyl-, Alkylaminocarbonylalkylaminocarbonyl-,

- Dialkylaminocarbonylalkylaminocarbonyl-, Arylaminocarbonyl-, N-Alkyl-arylaminocarbonyl-, Aralkylaminocarbonyl-, N-Alkyl-aralkylaminocarbonyl-,
- (e) eine Gruppe der Formel  $-C(=NH)NH_2$  oder  $-NH-C(=NH)NH_2$ , die gegebenenfalls durch eine Cyano- oder Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist,
- 5 (f) eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino)carbonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in einem 6- oder 7-gliedrigen Alkyleniminoteil jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-
- 10 imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,
- (g) eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 6- oder 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder
- 15 Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder  $R_{10}N$ -Gruppe ersetzt sein kann, wobei  $R_{10}$  wie vorstehend definiert ist, und zusätzlich in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine oder zwei zu den Stickstoffatomen benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,
- (h) eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige
- 20 Alkyleniminogruppe, die durch eine Hydroxyalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl- oder Dialkylaminoalkylgruppe substituiert ist,
- (i) eine Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Aralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-
- 25 aralkylcarbonylamino-, Alkoxyalkyl-carbonylamino-, Alkoxyalkyl-N-alkyl-carbonylamino-, Dialkylamino-alkylcarbonylamino-, Alkylamino-alkylcarbonylamino-, Amino-alkylcarbonylamino-, Aralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-aralkylsulfonylamino-, Alkoxy-carbonylamino-, N-Alkyl-alkoxy-carbonylamino-, Aralkoxy-carbonylamino- oder N-Alkyl-aralkoxy-carbonylamino-
- 30 (j) eine  $(R_9NR_8)$ -CO-NR<sub>7</sub>- oder  $(R_9NR_8)$ -SO<sub>2</sub>-NR<sub>7</sub>-Gruppe, wobei  $R_7$ ,  $R_8$  und  $R_9$  wie vorstehend definiert sind,
- (k) eine Alkylsulfinyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulfinyl-, Aralkylsulfinyl- oder Aralkylsulfonylgruppe,
- (l) eine durch  $R_6$  und gegebenenfalls zusätzlich durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte
- 35 C<sub>4-7</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei  $R_6$  wie vorstehend definiert ist,



(m) eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder NR<sub>10</sub>-Gruppe ersetzt ist, wobei R<sub>10</sub> wie vorstehend definiert ist,

5 (n) eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte 4-Piperidinyl-alkylgruppe, die in 1-Stellung durch R<sub>10</sub> und zusätzlich in der 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert ist, wobei R<sub>10</sub> wie vorstehend definiert ist, und bei der zusätzlich jeweils ein Wasserstoffatom in Position 2 und 6 des Piperidinyl-Gerüsts zusammen durch eine C<sub>2-3</sub>-Alkylenbrücke ersetzt sind,

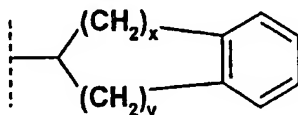
10

oder

eine durch eine 3-Hydroxy-1,3-dihydro-indol-2-on-3-yl- oder 2-Aminocarbonyl-1,3-dihydro-isindol-5-yl-gruppe substituierte Methylgruppe,

15

eine im Arylteil durch eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Aminocarbonylalkyl-, Alkylaminocarbonylalkyl- oder Dialkylaminocarbonylalkylgruppe und gegebenenfalls zusätzlich im Alkylenteil durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte Gruppe der Struktur



20

wobei x und y, die gleich oder verschieden sein können, unabhängig voneinander die Zahl 0, 1 oder 2 bedeuten, wobei jedoch x und y zusammen mindestens die Zahl 2 ergeben müssen,

25 eine durch eine Hydroxygruppe und zusätzlich durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Hydroxy-, Alkoxy-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl- oder Morpholinogruppe substituierte C<sub>3-8</sub>-Alkylgruppe,

eine durch eine Carboxygruppe und zusätzlich durch eine Amino-, Hydroxy-, Aminocarbonyl- oder Benzyloxycarbonylaminogruppe substituierte C<sub>2-8</sub>-Alkylgruppe,

30

eine C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe, die durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkylsulfenyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkoxygruppe substituiert ist, welche in ω-Position durch eine Amino-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert ist,

eine C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe, die durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxygruppe substituiert ist, welche in ω-Position durch eine Amino- oder Hydroxygruppe substituiert ist,

- 5 eine Cyclopropylgruppe, die durch eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte (Alkyliminio)carbonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyliminoteil substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- oder 7-gliedrigen Alkyliminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder
- 10 Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C<sub>4-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die zusätzlich durch R<sub>6</sub>, der wie vorstehend definiert ist, substituiert ist,

15

eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die zusätzlich durch eine N,N-Dialkyl-N-oxido-aminogruppe substituiert ist,

- eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C<sub>4-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die zusätzlich
- 20 durch R<sub>6</sub> substituiert sein kann, wobei in dem Cycloalkylteil eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, N-Alkyl-N-oxido-imino- oder R<sub>10</sub>N-Gruppe ersetzt ist, wobei R<sub>6</sub> und R<sub>10</sub> wie vorstehend definiert sind,

- eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-
- 25 Cycloalkylalkylgruppe, in denen jeweils eine Methylengruppe im Cycloalkylteil durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

- eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte Cyclopentyl- oder Cyclopentylalkylgruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome im Cyclopentylteil durch eine
- 30 geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Kohlenstoffatom getrennt sind,

wobei die vorstehend erwähnten Ringe zusätzlich durch den Rest  $R_6$ , der wie vorstehend definiert ist, substituiert sind,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte Cyclohexyl-, Cyclohexylalkyl-,  
5 Cycloheptyl- oder Cycloheptylalkylgruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome im  
Cycloalkylteil durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6  
Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome am selben Kohlenstoffatom  
befinden, oder 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an  
benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die  
10 zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Kohlenstoffatom getrennt  
sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an  
Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Kohlenstoffatome getrennt sind, wobei die  
vorstehend erwähnten Ringe zusätzlich durch den Rest  $R_6$ , der wie vorstehend definiert ist,  
substituiert sind,

15 eine durch eine 3-Hydroxy-1,3-dihydro-indol-2-on-3-yl- oder 2-Aminocarbonyl-1,3-dihydro-  
isoindol-5-yl-gruppe substituierte Alkylgruppe,

eine durch eine Arylgruppe substituierte  $C_{1-10}$ -Alkylgruppe, wobei der vorstehend erwähnte  
20 Arylteil durch eine Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Aminosulfonyl-,  
Trifluormethoxy-, Cyano-, Aminoalkyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Nitro-, 2H-  
Pyridazin-3-on-6-yl-, Hydroxyphenyl-, Hydroxyalkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert  
ist,

25 eine Aralkylgruppe, die im Arylteil durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe und zusätzlich durch  
eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert ist,

eine durch eine Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Indolyl- oder  
Benzimidazolylgruppe substituierte  $C_{1-10}$ -Alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten  
30 Heteroarylteile an den verfügbaren Kohlenstoffatomen zusätzlich jeweils durch eine oder zwei  
Gruppen ausgewählt aus Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatomen, Alkyl-, Alkoxy-carbonyl-,  
Carboxy-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Cyano-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-,  
Nitro-, Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich  
oder verschieden sein können,

eine durch eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Aralkylaminocarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino- oder Alkoxy-carbonylamino-gruppe substituierte C<sub>1-10</sub>-Alkylgruppe, die zusätzlich durch eine oder zwei Arylgruppen oder eine

5 Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Indolyl- oder Benzimidazolyl-gruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Aryl- oder Heteroarylteile an den verfügbaren Kohlenstoffatomen zusätzlich jeweils durch eine oder zwei Gruppen ausgewählt aus Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatomen, Alkyl-, Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Cyano-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Nitro-,

10 Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine durch eine Arylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, die im Arylteil durch eine Hydroxy- oder Aminogruppe und zusätzlich durch zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, wobei die

15 Substituenten gleich oder verschieden sein können, substituiert ist,

eine durch eine Carboxy- oder Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe, die zusätzlich durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-,

20 N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Aralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-aralkylcarbonylamino-, Aralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-aralkylsulfonylamino-, Alkoxy-carbonylamino-, N-Alkyl-alkoxy-carbonylamino-, Aralkoxy-carbonylamino- oder N-Alkyl-aralkoxy-carbonylamino-gruppe substituiert ist,

25 eine 3-Chinuclidinyl-, 4-Chinuclidinyl-, 2-Chinuclidinyl-alkyl-, 3-Chinuclidinyl-alkyl- oder 4-Chinuclidinyl-alkylgruppe, oder

R<sub>c</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und R<sub>d</sub> eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe darstellen, und

30

R<sub>e</sub> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

eine Cyano-, Nitro-, Alkyl-, Alkoxy-, Dialkylamino-, Alkylamino-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkoxyalkyl-, Alkylcarbonyl-N-alkyl-aminoalkyl-, Alkylcarbonyl-

aminoalkyl-, Alkylsulfonyl-aminoalkyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-,  
Dialkylaminocarbonyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl- oder Dialkylaminoalkylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl-, Methylsulfenyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte C<sub>2-4</sub>-Alkyl-, C<sub>2-4</sub>-Alkylsulfenyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkoxygruppe,

eine gegebenenfalls durch 1-6 Fluoratome substituierte C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe

eine C<sub>2-5</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3-5</sub>-Alkenyloxygruppe, wobei der Vinylteil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine C<sub>2-6</sub>-Alkynyl- oder C<sub>3-6</sub>-Alkynyloxygruppe, wobei der Ethinylteil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte Alkylenimino- oder Alkylenimino-alkyl-gruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in einem 6- oder 7-gliedrigen Alkyleniminoteil jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,

wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde,

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, in der ein oder zwei Kohlenstoff-Atome jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei die vorstehend genannten Arylteile jeweils durch R<sub>11</sub> monosubstituiert, durch R<sub>12</sub> mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R<sub>11</sub> monosubstituiert und zusätzlich durch R<sub>12</sub> mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

$R_{11}$  eine Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Perfluoralkyl-, Perfluoralkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Hydroxy-C2-4-alkylamino-, N-Alkyl-  
 5 (hydroxy-C2-4-alkyl)amino-, Bis-(hydroxy-C2-4-alkyl)amino-, Phenylalkylcarbonylamino-, Phenylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Phenylalkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Dialkylaminosulfonyl-,  $(R_9NR_8)$ -CO-NR<sub>7</sub>- oder  $(R_9NR_8)$ -  
 10 SO<sub>2</sub>-NR<sub>7</sub>-Gruppe, wobei R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> wie vorstehend definiert sind,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder eine Hydroxyalkylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder  
 15 eine R<sub>10</sub>N-Gruppe ersetzt sein kann, wobei R<sub>10</sub> wie vorstehend definiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen oder eine Hydroxyalkylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, und  
 20

$R_{12}$  eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome darstellen, wobei zwei Reste R<sub>12</sub>, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe oder eine Methylendioxygruppe darstellen können,  
 25

sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten,

wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten  
 30 Alkyl-, Alkylen- oder Cycloalkylteilen, das an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden ist, an kein weiteres Halogen-, Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden sein kann.

## 2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet,

- 5 R<sub>b</sub> eine Aralkylgruppe, die im Arylteil durch eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Cyano-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe oder ein oder zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder  
10 eine oder zwei Hydroxy-, Alkyl- oder Alkoxygruppen, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine  
15 Carbonylgruppe oder in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom, durch eine Imino-, N-Aryl-imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein können, substituiert sein kann, und wobei der Alkylen-Teil der vorstehend erwähnten Aralkylgruppen durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann,  
oder

eine gegebenenfalls durch die Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> substituierte Phenylgruppe,

bedeutet,

20

wobei

R<sub>1</sub> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

25 eine C<sub>1-2</sub>-Alkyl- oder Hydroxygruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkoxygruppe,

eine C<sub>2-5</sub>-Alkenylgruppe,

30

eine C<sub>2-5</sub>-Alkynylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Aralkyl-, Aralkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfenyl-, Trifluormethylsulfonyl-, Arylsulfenyl-,

Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulfenyl-, Aralkylsulfinyl- oder Aralkylsulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte C<sub>2-4</sub>-Alkyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkoxygruppe,

eine Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylamino-, N-Alkyl-C<sub>3-6</sub>-cycloalkylamino-, Arylamino-, N-Alkyl-arylamino-, Aralkylamino- oder N-Alkyl-aralkylaminogruppe,

eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei jeweils eine oder zwei zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe oder in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom, durch eine Imino-, N-Aryl-imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein können und die Alkyleniminogruppen zusätzlich durch 1-2 Methylgruppen substituiert sein kann,

eine (Alkylenimino)carbonyl- oder (Alkylenimino)sulfonylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom, durch eine Imino-, N-Aryl-imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkyl-sulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Aralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-aralkylcarbonylamino-, Aralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-aralkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, N-Alkyl-trifluormethylsulfonylamino-, Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Carboxy-, Alkoxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Arylaminocarbonyl-, N-Alkyl-arylaminocarbonyl-, Aralkylaminocarbonyl-, N-Alkyl-aralkylaminocarbonyl-, N-Hydroxyaminocarbonyl-, N-Hydroxy-alkylaminocarbonyl-, N-Alkoxyaminocarbonyl-, N-Alkoxy-alkylaminocarbonyl-, Cyano-, Azido-, N-Cyano-amino- oder N-Cyano-alkylaminogruppe,



eine Sulfo-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Dialkylaminosulfonyl-, Arylaminosulfonyl-, Pyridylaminosulfonyl-, N-Alkyl-arylaminosulfonyl-, Aralkylaminosulfonyl- oder N-Alkyl-aralkylaminosulfonylgruppe, oder

5 eine durch  $R_4$  substituierte  $C_{1-2}$  Alkylgruppe

bedeutet, wobei

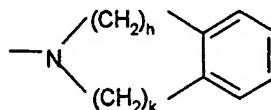
10  $R_4$  eine Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Amino-, Alkylamino-, Fluoralkylamino-, Dialkylamino-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppe,

15 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Arylcarbonyl-imino-, N-Arylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein  
20 kann, oder durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Amino-, Alkylamino- und Dialkylaminogruppe substituiert sein kann, oder

25 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino)carbonylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Imino-, N-Alkyl-imino- oder N-Alkylcarbonyl-iminogruppe ersetzt sein kann, oder

30

eine Gruppe der Formel

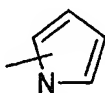


in der

h und k, die gleich oder verschieden sein können, die Zahlen 1 bis 2 oder  
h die Zahl 0 und k die Zahl 2 oder 3 bedeuten, wobei zusätzlich der obige Benzoteil  
durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder durch eine Alkyl-,  
5 Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Carboxy- oder Cyanogruppe und der obige  
gesättigte cyclische Iminoteil durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituiert sein kann,

R<sub>2</sub> ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-2</sub> Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-,  
Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-,  
10 Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-,  
N-Alkyl-trifluormethylsulfonylamino- oder Cyanogruppe,  
bedeutet, und

R<sub>3</sub> ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-2</sub> Alkyl-, Trifluormethyl- oder Alkoxygruppe,  
15 eine Gruppe der Struktur



worin der Anknüpfungspunkt ein Kohlenstoff oder ein Stickstoffatom sein kann  
und bis zu drei Kohlenstoffatome durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können und  
der Ring über jedes der Atome durch eine oder zwei Alkyl-, Aryl- oder  
20 Aralkylreste substituiert sein kann,

eine Sulfo-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Dialkylaminosulfonyl-,  
Arylaminosulfonyl-, Pyridylaminosulfonyl-, N-Alkyl-arylaminosulfonyl-,  
Aralkylaminosulfonyl- oder N-Alkyl-aralkylaminosulfonylgruppe  
25 bedeutet,

R<sub>2</sub> zusammen mit R<sub>3</sub>, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind,  
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte  
Methylendioxygruppe, oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen  
30 substituierte n-C<sub>3-5</sub>-Alkylengruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom,  
durch eine Imino-, N-Alkyl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Carboxy oder Cyangruppe substituierte 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe oder

- 5 eine Gruppe der Formel  $\text{-NH-C(=O)-(CH}_2\text{)-}$  oder  $\text{-NH-C(=O)-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$ , die im Alkylenteil zusätzlich durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituiert sein können, oder eine Gruppe der Formel  $\text{-NH-N=N-}$ ,  $\text{-NH-N=CH-}$ ,  $\text{-NH-CH=N-}$ ,  $\text{-O-CH=N-}$ ,  $\text{-S-CH=N-}$ ,  $\text{-NH-CH=CH-}$  und deren Tautomeren, wobei jedes Wasserstoffatom durch eine Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe substituiert sein kann, 10 bedeuten, oder

eine Gruppe der Formel  $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}_5\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$ ,  
 worin m und n jeweils gleich oder verschieden 1 oder 2 bedeuten, und  
 $\text{R}_5$  für Wasserstoff,  $\text{C}_{1-6}$  Alkyl oder  $\text{C}_{1-6}$  Fluoralkyl steht, oder

15

$\text{R}_a$  zusammen mit  $\text{R}_1$ , sofern  $\text{R}_1$  in o-Stellung zu dem durch  $\text{R}_a$  substituierten Stickstoffatom steht, auch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte n- $\text{C}_{2-3}$ -Alkylengruppe darstellen, und

- 20  $\text{R}_c\text{NR}_d$  eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkyl- oder Arylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe bedeuten, die zusätzlich durch den Rest  $\text{R}_6$  substituiert ist, wobei

$\text{R}_6$  eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminoalkyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Aralkoxy-, 25 Alkylcarbonyloxy-, Arylcarbonyloxy-, Amino-, Alkylamino-, Hydroxy-C2-4-alkylamino-, Dialkylamino-, Cyanamino-, Formylamino-, Alkylsulphenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulphenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylsulphenyl-, Aralkylsulfinyl- oder Aralkylsulfonylgruppe,

- 30 eine Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Aralkylcarbonylamino-, N-Alkyl-aralkylcarbonylamino-, Aralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-aralkylsulfonylamino-, Alkoxy-carbonylamino-, N-Alkyl-alkoxy-carbonylamino-, Alkoxy-carbonylalkylamino-, N-

(Alkyl)-N-(alkoxycarbonylalkyl)-amino-, Aralkoxycarbonylamino- oder N-Alkyl-aralkoxycarbonylamino-Gruppe,

eine  $(NR_8R_9)CONR_7$ -Gruppe, in der

- 5  $R_7$  und  $R_8$  jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und  $R_9$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Aryl- oder Pyridylgruppe, wobei die Reste  $R_7$ ,  $R_8$  und  $R_9$  gleich oder verschieden sein können, oder  $R_7$  und  $R_8$  zusammen eine n-C<sub>2-4</sub>-Alkylengruppe und  $R_9$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Aryl- oder Pyridylgruppe  
10 darstellen,

- eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte Alkyleniminogruppe mit 5 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung des  
15 Alkyleniminoteils durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkylimino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Arylimino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

- eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte  
20 (Alkylenimino)carbonylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

- 25 eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Hydroxyalkyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonyl-gruppe substituierte 4-  
30 bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe,

- eine durch eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-,  
35 Alkoxycarbonylamino-, N-Alkyl-alkoxycarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-

alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-Alkyl-arylcarbonylamino-,  
Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Dialkylaminocarbonylalkylamino-, N-  
(Alkyl)-N-(dialkylaminocarbonylalkyl)-amino-, Dialkylaminoalkoxy-, Alkylsulfenyl-,  
Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl- oder Arylsulfonylgruppe  
5 substituierte Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte (Alkylenimino)alkylgruppe  
mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten  
6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch  
10 ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-  
imino- oder N-Alkylcarbonyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte  
(Alkylenimino)carbonylalkylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil,  
15 wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine  
Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine  
Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine (Carboxyalkyl)oxy-, (Alkoxy-carbonylalkyl)oxy-, (Aminocarbonylalkyl)oxy-,  
20 (Alkylaminocarbonylalkyl)oxy- oder (Dialkylaminocarbonylalkyl)oxy-gruppe,

eine gegebenenfalls jeweils im Aryteile durch ein oder zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder  
Iodatome oder eine oder zwei Nitro-, Alkyl-, Alkoxy- oder Cyanogruppen, wobei die  
Substituenten gleich oder verschieden sein können, substituierte 3,4-Dihydro-1H-  
25 quinazolin-2-on-3-yl- oder 1H-Benzimidazol-2-on-1-yl-gruppe, darstellt,  
bedeutet, oder

$R_cNR_d$  eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte 6-  
bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die zusätzlich durch den Rest  $R_6$  substituiert sein kann, wobei  
30 in den vorstehend erwähnten Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung  
durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder  $R_{10}N$ -  
Gruppe ersetzt ist, bedeutet, wobei

$R_{10}$  ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Hydroxy- $C_{2-4}$ -alkyl-, Amino- $C_{2-4}$ -alkyl-,  
35 Alkylamino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Dialkylamino- $C_{2-4}$ -alkyl-, (Hydroxy- $C_{2-4}$ -alkoxy)- $C_{2-4}$ -alkyl-,

Aminocarbonylalkyl-, Alkylaminocarbonylalkyl-, Dialkylaminocarbonylalkyl-, Aryl-, Formyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Arylcarbonyl-, Arylsulfonyl-, Aralkylcarbonyl-, Aralkylsulfonyl-, Alkoxycarbonyl-, Aralkoxycarbonyl-, Cyano-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,

5

eine Amino-alkylcarbonyl-, Alkylamino-alkylcarbonyl-, Dialkylamino-alkylcarbonylgruppe,

10

eine durch eine oder zwei Arylgruppen substituierte Methylgruppe, wobei die Arylteile unabhängig voneinander jeweils durch ein oder zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder eine oder zwei Nitro-, Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

15

eine 2-, 3- oder 4-Pyridylgruppe,  
eine 2-, 4- oder 5-Pyrimidiylgruppe,

20

eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder eine oder zwei Nitro-, Trifluormethyl-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppen substituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

25

eine 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylgruppe,  
oder eine (Alkylenimino)carbonyl- oder (Alkylenimino)carbonylalkylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann, darstellt, oder

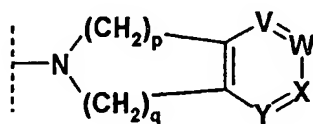
30

$R_cNR_d$  eine in 4-Position durch eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituierte 3-Thiazolidinyl-Gruppe bedeutet, oder

$R_cNR_d$  eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte 1-Piperidinyl-gruppe, in der zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst durch eine geradkettige Alkylbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind, wobei die vorstehend erwähnten 1-Piperidinylgruppen zusätzlich durch den Rest  $R_6$ , der wie vorstehend erwähnt definiert ist, substituiert sind,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte 1-Pyrrolidinyl- oder 1-Piperidinylgruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine geradkettige C3-6-Alkylbrücke ersetzt sind, wobei jeweils eine Methylengruppe in der C3-6-Alkylbrücke durch eine  $R_{10}N$ -Gruppe ersetzt ist, wobei  $R_{10}$  wie vorstehend definiert ist, wobei der so gebildete bicyclische Ring gegebenenfalls zusätzlich durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Cyano-, Alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Alkoxy-carbonylamino-, Arylcarbonyl-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls in den Alkylteilen durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte Gruppe der Struktur



worin

p und q, die gleich oder verschieden sein können, unabhängig voneinander die Zahl 1 oder 2 bedeuten, und

die Einheit  $V=W-X=Y$  eine der Gruppen (a) oder (b) bedeutet:

$-N=C-C=C-$  (a),

$-C=N-C=C-$  (b),

wobei eines der verfügbaren Kohlenstoffatom der Gruppen (a) oder (b) durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann

und die verbleibenden verfügbaren Kohlenstoffatome der Gruppen (a) oder (b) durch ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Arylgruppe substituiert sind,

oder

- 5 -V=W- zusammengenommen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Imino-, N-Alkyl-imino- oder N-Aryl-imino-Gruppe und -X=Y- eine der Gruppen -N=C- oder -C=N- bedeuten, oder,  
 sofern n und m nicht gleich sind,  
 -X=Y- zusammengenommen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Imino-, N-  
 10 Alkyl-imino- oder N-Aryl-imino-Gruppe und -V=W- eine der Gruppen -N=C- oder -C=N- bedeuten,

oder

- R<sub>c</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,  
 15 eine Alkylgruppe, die  
 durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Alalkoxy-, Amino-, Alkylamino-,  
 Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-,  
 N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-,  
 20 N-Alkyl-trifluormethylsulfonylamino-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  
 Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Cyano- oder durch eine 2-,3- oder 4-  
 Pyridylgruppe mit der Maßgabe, dass die Heteroatome von dem Stickstoffatom der R<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>-  
 Gruppe durch zwei oder mehr Kohlenstoffatome getrennt sind, substituiert ist,  
 25 eine C<sub>3-5</sub>-Alkenylgruppe, wobei der Vinylteil nicht mit dem Stickstoffatom der R<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>-Gruppe  
 verknüpft sein kann,  
 eine C<sub>3-5</sub>-Alkinylgruppe, wobei der Ethinylteil nicht mit dem Stickstoffatom der R<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>-Gruppe  
 verknüpft sein kann, und  
 30 R<sub>d</sub> eine C<sub>1-10</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen (a) bis (n)  
 substituiert ist: .  
 (a) eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-,  
 Dialkylaminocarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Alalkoxy-,



- Alkylcarbonylamino-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Naphthylamino-,  
Aralkylamino-, Diaralkylamino- oder N-Alkyl-aralkylaminogruppe,
- (b) eine gegebenenfalls im Arylteil durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder  
eine Nitro-, Trifluormethyl-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-,  
5 Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-,  
Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppe substituierte Phenylamino- oder  
Pyridylaminogruppe,
- (c) eine durch einen, zwei oder drei Arylreste substituierte Methoxygruppe,
- (d) eine Carboxyalkylaminocarbonyl-, Alkoxy-carbonylalkylaminocarbonyl-, Amino-  
10 carbonylalkylaminocarbonyl-, Alkylaminocarbonylalkylaminocarbonyl-,  
Dialkylaminocarbonylalkylaminocarbonyl-, Arylaminocarbonyl-, N-Alkyl-  
arylaminocarbonyl-, Aralkylaminocarbonyl-, N-Alkyl-aralkylaminocarbonyl-,
- (e) eine Gruppe der Formel  $-C(=NH)NH_2$ ,
- (f) eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte  
15 (Alkylenimino)carbonylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil,  
wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils  
eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch  
eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-,  
N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein  
20 kann,
- (g) eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige  
Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen  
Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein  
Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder  $R_{10}N$ -Gruppe  
25 ersetzt sein kann, wobei  $R_{10}$  wie vorstehend definiert ist, und zusätzlich in den  
vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine zu den  
Stickstoffatomen benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt  
sein kann,
- (h) eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige  
30 Alkyleniminogruppe, die durch eine Hydroxyalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-  
oder Dialkylaminoalkylgruppe substituiert ist,
- (i) eine Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylcarbonylamino-, N-  
Alkyl-arylcarbonylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-,  
Alkoxy-alkylcarbonylamino-, Dialkylamino-alkylcarbonylamino-,  
35 Arylsulfonylamino-, N-Alkyl-arylsulfonylamino-, Aralkylcarbonylamino-, N-

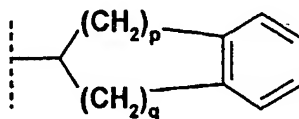
Alkylaralkylcarbonylamino-, Aralkylsulfonylamino-, N-Alkyl-  
aralkylsulfonylamino-, Alkoxy carbonylamino-, N-Alkyl-alkoxy carbonylamino-,  
Aralkoxy carbonylamino- oder N-Alkyl-aralkoxy carbonylamino-Gruppe,

- (j) eine  $(R_9NR_8)$ -CO-NR<sub>7</sub>-Gruppe, wobei R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> wie vorstehend definiert sind,  
 5 (k) eine 2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-Gruppe,  
 (l) eine Alkylsulphenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulphenyl-, Arylsulfinyl- oder  
Arylsulfonyl-Gruppe,  
 (m) eine durch R<sub>6</sub> und gegebenenfalls zusätzlich durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte  
C<sub>4-7</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei R<sub>6</sub> wie vorstehend definiert ist,  
 10 (n) eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen substituierte C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe,  
in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder eine NR<sub>10</sub>-Gruppe ersetzt  
ist, wobei R<sub>10</sub> wie vorstehend definiert ist,

eine 4-Piperidinyl-methylgruppe, die in 1-Stellung durch R<sub>10</sub> und zusätzlich in der 4-Stellung  
 15 durch eine Hydroxygruppe substituiert ist, wobei R<sub>10</sub> wie vorstehend definiert ist, und bei der  
zusätzlich jeweils ein Wasserstoffatom in Position 2 und 6 des Piperidinyl-Gerüsts zusammen  
durch eine C<sub>2-3</sub>-Alkylenbrücke ersetzt sind,

eine durch eine 3-Hydroxy-1,3-dihydro-indol-2-on-3-yl- oder 2-Aminocarbonyl-1,3-dihydro-  
 20 isoindol-5-yl-Gruppe substituierte Methylgruppe,

eine im Arylteil durch eine Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe und gegebenenfalls zusätzlich im  
Alkylenteil durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte Gruppe der Struktur



- 25 wobei p und q, die gleich oder verschieden sein können, die Zahl 0, 1 oder 2 bedeuten,  
wobei jedoch p und q zusammen mindestens die Zahl 2 ergeben müssen,

eine durch eine Hydroxygruppe und zusätzlich durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-,  
Hydroxy-, Alkoxy-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl- oder Morpholinogruppe substituierte C<sub>3-6</sub>-  
 30 Alkylgruppe,

eine durch eine Carboxygruppe und zusätzlich durch eine Amino-, Hydroxy-, Aminocarbonyl-  
oder Benzyloxycarbonylamino-Gruppe substituierte C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe,

eine C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe, die durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkylsulphenylgruppe substituiert ist, welche in ω-Position durch eine ω-Aminogruppe substituiert ist,

- 5 eine C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe, die durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkoxygruppe substituiert ist, welche in ω-Position durch eine Amino-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert ist,

eine C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe, die durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxygruppe substituiert ist, welche in ω-Position durch eine Amino- oder Hydroxygruppe substituiert ist,

10

eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte C<sub>4-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die zusätzlich durch R<sub>6</sub>, der wie vorstehend definiert ist, substituiert ist,

- 15 eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Alkylgruppen substituierte C<sub>4-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die zusätzlich durch R<sub>6</sub> substituiert sein kann, wobei in dem Cycloalkylteil eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder R<sub>10</sub>N-Gruppe ersetzt ist, wobei R<sub>6</sub> und R<sub>10</sub> wie vorstehend definiert sind,

- 20 eine durch eine 3-Hydroxy-1,3-dihydro-indol-2-on-3-yl- oder 2-Aminocarbonyl-1,3-dihydro-isoindol-5-yl-gruppe substituierte Methylgruppe,

- eine durch eine Arylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei der vorstehend erwähnte Arylteil durch eine Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Aminosulfonyl-, Trifluormethoxy-, Cyano-, Aminoalkyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Nitro-, 2H-Pyridazin-3-on-6-yl-,  
25 Hydroxyphenyl-, Hydroxyalkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert ist,

eine Aralkylgruppe, die im Arylteil durch eine Alkoxy- oder Hydroxygruppe und zusätzlich durch eine Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-, Alkoxy- oder Hydroxygruppe substituiert ist,

- 30 eine durch eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, 2-Pyrazinyl-, 1H-Pyrrol-2-yl-, 1H-Pyrazol-4-yl-, 1H-Pyrazol-5-yl-, 1H-Imidazol-1-yl-, 1H-Imidazol-4-yl-, 1H-Indol-3-yl-, 1H-Benzimidazol-2-yl-gruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylteile an den verfügbaren Kohlenstoffatomen zusätzlich jeweils durch eine oder zwei Gruppen ausgewählt aus Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatomen, Alkyl-, Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-, Trifluormethyl-,  
35 Trifluormethoxy-, Cyano-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Nitro-, Hydroxy- oder

Alkoxygruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

- eine durch eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-,  
5 Dialkylaminocarbonyl-, Aralkylaminocarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino- oder Alkoxy-carbonylamino-gruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, die zusätzlich durch eine oder zwei Arylgruppen oder eine Heteroarylgruppe substituiert ist, wobei die Heteroarylgruppe eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, 2-Pyrazinyl-, 1H-Pyrrol-2-yl-, 1H-Pyrazol-4-yl-, 1H-Pyrazol-5-yl-, 1H-Imidazol-1-yl-,  
10 1H-Imidazol-4-yl-, 1H-Indol-3-yl-, 1H-Benzimidazol-2-yl-gruppe darstellt, wobei die vorstehend erwähnten Aryl- oder Heteroarylteile an den verfügbaren Kohlenstoffatomen zusätzlich jeweils durch eine oder zwei Gruppen ausgewählt aus Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatomen, Alkyl-, Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Cyano-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Nitro-, Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituiert sein können, wobei die  
15 Substituenten gleich oder verschieden sein können,

- eine durch eine Arylgruppe substituierte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, die im Arylteil durch eine Hydroxy- oder Aminogruppe und zusätzlich durch zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, substituiert ist,

20

eine durch eine Carboxy- oder Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe, die zusätzlich durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, Alkoxy-carbonylamino- oder Aralkoxy-carbonylamino-gruppe substituiert ist,

25

eine 3-Chinuclidinyl- oder 4-Chinuclidinylgruppe,

bedeutet, und

- 30 R<sub>e</sub> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome,

eine Alkyl-, Alkoxy-, Dialkylamino-, Allyl-, Ethinyl-, Methylsulphenyl-, Methylsulfonyl-, Alkoxy-methyl-, Nitro-, Cyano- oder Dialkylaminomethylgruppe

- 35 eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl-, Ethyl-, Methylsulphenyl- oder Methoxygruppe,

eine Alkylenimino- oder Alkylenimino-methyl-gruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in einem 6- oder 7-gliedrigen Alkyleniminoteil jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine N-Alkyl-  
5 imino-, N-Alkylcarbonyl-imino-, N-Alkylsulfonyl-imino-, N-Aryl-imino- oder N-Aralkyl-  
iminogruppe ersetzt sein kann,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten,

10

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,

15 wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Cycloalkylteilen, das an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden ist, an kein weiteres Halogen-, Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden sein kann.

20

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, wobei

$R_a$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

25  $R_b$  eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Carboxy-,  $C_{1-2}$  Alkyl-,  $C_{1-2}$  Alkoxy-, Cyano- oder Trifluormethylgruppe substituierte Naphthylgruppe,

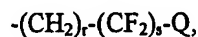
eine gegebenenfalls im Arylteil durch eine Hydroxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Amino-,  
30 Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe oder ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatome oder eine oder zwei Alkyl- oder Alkoxygruppen substituierte Benzyl- oder 2-Phenethylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und wobei der Alkylen-Teil der vorstehend erwähnten Aralkylgruppen durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe am Stickstoff substituierte 5- oder 6-Indazolylgruppe oder eine 1,3-Dihydro-2-oxo-indol-6-ylgruppe oder  
oder

- 5 eine gegebenenfalls durch die Reste  $R_1$  bis  $R_3$  substituierte Phenylgruppe darstellt, wobei

$R_1$  ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine  $C_{1-2}$  Alkyl-, Trifluormethyl-, Aminocarbonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Cyano-, Phenylaminocarbonyl-, Benzylaminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl-,  
10 Morpholinosulfonyl-, N-Methylpiperazinosulfonyl-, Homopiperazinosulfonyl-, 2,6-Dimethylpiperazin-4-yl-, 2-Aminopyridyl-N-sulfonyl-, Morpholino-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, (N-Methyl-N-methylsulfonyl)amino-, 2-Carboxy-1-ethyl-, Dimethylamino-1-ethyl- oder Nitrogruppe,

15 eine Methylgruppe, die durch eine 1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl-, eine Dialkylamino- oder eine Pyrrolidino-, Piperidino-, 2,6-Dimethyl-piperidino-1-yl-, 4-Methoxy-piperidino-1-yl-, Morpholino-, S-Dioxo-thiomorpholino-, Piperazino- oder 4-Methyl-1-piperazinylgruppe oder eine Fluoralkylaminogruppe der Formel



20 worin  
 $r$  0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 3,  
 $s$  eine ganze Zahl von 1 bis 3, und  
 $Q$  Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,  
substituiert ist,

25

$R_2$  ein Fluor- oder Chloratom, eine Hydroxy-, Amino- oder Methylgruppe und

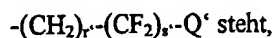
$R_3$  ein Chloratom, oder  
eine Tetrazolyl-, Triazolyl-, Imidazolyl- oder Pyrazolylgruppe,  
30 worin der Anknüpfungspunkt ein Kohlenstoffatom oder ein Stickstoffatom ist und  
an dem Ring ein Wasserstoffatome durch einen Alkylreste ersetzt sein kann,  
Aminosulfonyl-, Methylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl-,  
Morpholinosulfonyl-, N-Methylpiperazinosulfonyl-, Homopiperazinosulfonyl-, 2-Aminopyridyl-N-sulfonyl-,  
35 darstellen, oder

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> zusammengenommen eine Gruppe der Formel



worin n und m jeweils unabhängig voneinander 1 oder 2 bedeuten, und

5 R<sub>5</sub> für eine Fluoralkylgruppe der Formel



worin

r' 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 3,

s' eine ganze Zahl von 1 bis 3, und

10 Q' Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

die Gruppe R<sub>6</sub>NR<sub>4</sub>

eine durch den Rest R<sub>6</sub> substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe,

15

wobei R<sub>6</sub> eine Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkoxy-carbonylalkylamino-, N-(Alkyl)-N-(alkoxy-carbonylalkyl)-amino-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfenyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppe,

20

eine Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Dialkylaminocarbonylalkylamino-, N-(Alkyl)-N-(dialkylaminocarbonylalkyl)-amino-, Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-, Dialkylaminoalkoxy-, gruppe oder durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Imino-, N-Alkyl-imino- oder N-Alkylcarbonyl-iminogruppe ersetzt sein kann, substituiert ist,

25

eine Alkyleniminogruppe mit 5 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

30

eine durch eine Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder

35

Dialkylaminocarbonylgruppe substituierte Alkyleniminogruppe mit 5 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil,

eine gegebenenfalls jeweils im Aryteilstück durch ein Fluor-, Chlor-, oder Bromatom oder eine Nitro-, Alkyl-, Alkoxy- oder Cyanogruppe substituierte 3,4-Dihydro-1H-quinazolin-2-on-3-yl- oder eine 1H-Benzimidazol-2-on-1-yl-gruppe, darstellt,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder eine NR<sub>10</sub>-gruppe ersetzt ist,

wobei R<sub>10</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Aralkyl-, Amino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, Hydroxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, Alkylcarbonyl-, Aralkoxycarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Arylcarbonyl-, Arylsulfonyl-,

eine (Alkylenimino)carbonylalkylgruppe mit 5 bis 7 Ringatomen im Alkyleniminoteil, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoteilen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine N-Alkyl-imino-, N-Alkylcarbonyl-imino- oder N-Aralkyl-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine 2-, 3- oder 4-Pyridylgruppe,  
eine 2-, 3- oder 4-Pyrimidylgruppe,

eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder eine oder zwei Nitro-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppen substituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylgruppe,

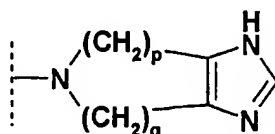
eine Benzhydrylgruppe, in der unabhängig voneinander jeder Phenylteil jeweils durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder eine Nitro-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxygruppe substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,



eine durch eine Phenylgruppe substituierte 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die zusätzlich durch eine Hydroxy-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl- oder Cyanogruppe substituiert ist oder in der eine Methylengruppe in 4-Stellung durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

- 5 eine in 4-Position durch eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonylgruppe substituierte 3-Thiazolidinyl-Gruppe,

eine Gruppe der Struktur



- 10 worin p und q, die gleich oder verschieden sein können, unabhängig voneinander die Zahl 1 oder 2 bedeuten, wobei der Imidazoring durch eine oder zwei Alkyl- oder Arylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

- eine 1-Pyrrolidinyl- oder 1-Piperidinylgruppe, in der die beiden Wasserstoffatome einer  
15 Methylengruppe durch eine geradkettige C<sub>3-5</sub>-Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei jeweils eine Methylengruppe in der C<sub>3-5</sub>-Alkylenbrücke durch eine Imino-, N-Alkyl-imino- oder N-(Aralkyl)imino-Gruppe ersetzt ist, wobei der so gebildete bicyclische Ring gegebenenfalls zusätzlich durch eine Hydroxygruppe substituiert ist,

- 20 eine 1-Piperidinylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aralkoxygruppe substituiert ist und bei der zusätzlich jeweils eines der Wasserstoffatome in Position 2 und 6 des Piperidinyl-Gerüsts zusammen durch eine Ethylenbrücke ersetzt sind,

oder

- 25 R<sub>c</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine durch eine Phenyl- oder eine 2-,3- oder 4-Pyridylgruppe substituierte Alkylgruppe,

- 30 eine durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituierte C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe, und

R<sub>4</sub> eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe bedeuten, die durch eine Gruppe ausgewählt aus den Gruppen (a) bis (j) substituiert ist:

- (a) eine Gruppe der Formel -C(=NH)NH<sub>2</sub>,
- 5 (b) eine Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Carboxymethylaminocarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkylcarbonylamino-, Dialkylaminocarbonyl-, Arylaminocarbonyl-, N-Alkyl-arylaminocarbonyl-, Aralkylaminocarbonyl-, N-Alkyl-aralkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppe,
- (c) eine Hydroxy-, Amino-, Alkoxy-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-,  
10 N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkoxy-carbonylamino-, Alkoxyacetylamino-, Dialkylaminoacetylamino-, N-Alkyl-alkoxy-carbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Arylamino-, Naphthylamino-, Aralkylamino-, Diaralkylamino-, N-Alkyl-aralkylamino-, Alkylsulfonylgruppe,
- (d) eine Nitro-2-pyridyl-amino-gruppe,
- 15 (e) eine durch einen, zwei oder drei Arylreste substituierte Methoxygruppe,
- (f) eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Imino-, N-Alkyl-imino-, N-(Hydroxy-C<sub>2-4</sub>-Alkyl)-imino- oder N-(Amino-C<sub>2-4</sub>-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, und zusätzlich in  
20 den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine zu den Stickstoffatomen benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,
- (g) eine durch eine Dialkylaminoalkylgruppe substituierte 1-Piperidinygruppe,
- (h) eine 2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-gruppe,
- (i) eine 5- bis 7-gliedrige (Alkylenimino)carbonylgruppe, wobei in den vorstehend erwähnten  
25 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Imino- oder N-Alkyl-iminogruppe ersetzt sein kann, und
- (j) eine (R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)CONR<sub>7</sub>-Gruppe, in der

30 R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe oder

R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> zusammen eine n-C<sub>2-3</sub>-Alkylengruppe und R<sub>9</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder 4-Pyridylgruppe oder

$R_7$  und  $R_8$  ein Wasserstoffatom und  $R_9$  eine Aryl- $C_{1-2}$ -alkyl- oder Phenylgruppe darstellen,

- eine in 2, 3-, oder 4-Stellung durch eine Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-,  
5 Aminomethyl-, Hydroxymethyl-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-,  
Dialkylaminocarbonyl- oder Carboxygruppe substituierte Cyclohexylgruppe,
- eine in 4-Stellung durch eine Carboxyalkylgruppe substituierte Cyclohexylgruppe,
- 10 eine in 2-Stellung durch eine 2-Amino-1-ethylthio-, 2-Hydroxy-1-ethoxy-, 2-(2-Amino-1-ethoxy)-  
1-ethoxy- oder 2-(2-Hydroxy-1-ethoxy)-1-ethoxy-gruppe substituierte Ethylgruppe,
- eine in 3-Stellung durch eine 3-Amino-1-propoxy- oder 2-(3-Amino-1-propoxy)-1-ethoxy-gruppe  
substituierte Propylgruppe,
- 15 eine durch eine  $C_{5-6}$ -Cycloalkylgruppe substituierte  $C_{1-2}$ -Alkylgruppe, wobei der Cycloalkylteil  
durch eine Hydroxy-, Aminomethyl-, Dimethylaminomethyl-, 2-Carboxyethyl- oder tert.-  
Butyloxycarbonylaminomethylgruppe substituiert ist oder wobei im Cycloalkylteil eine  
Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom, eine N-Alkyl-imino- oder N-(2-  
20 Dialkylaminoacetyl)iminogruppe ersetzt ist,
- eine 4-Piperidiny-methylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Alkyl- oder Aralkylgruppe und  
zusätzlich in der 4-Stellung durch eine Hydroxygruppe substituiert ist und bei der zusätzlich  
jeweils ein Wasserstoffatom in Position 2 und 6 des Piperidiny-Gerüsts zusammen durch eine  
25 Ethylenbrücke ersetzt sind,
- eine 3-Pyrrolidiny- oder eine 3- oder 4-Piperidinygruppe, die jeweils in 1-Stellung durch eine  
Alkyl-, Aralkyl- oder Arylsulfonylgruppe substituiert ist,
- 30 eine 4-Piperidinygruppe, die in 1-Stellung durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe und  
zusätzlich in 4-Position durch eine Carboxygruppe substituiert ist,
- eine Aralkylgruppe, die im Arylteil durch eine Hydroxy-, Aminosulfonyl-, Carboxy-, Nitro-,  
Amino-, Aminomethyl-, 2-Amino-1-ethyl-, Alkoxy-carbonyl-, 4-Hydroxyphenyl- oder 2H-  
35 pyridazin-3-on-6-yl-gruppe substituiert ist,

eine durch eine 3-Hydroxy-1,3-dihydro-indol-2-on-3-yl- oder 2-Aminocarbonyl-1,3-dihydro-isindol-5-yl-gruppe substituierte Methylgruppe,

- 5 eine im Arylteil durch eine 3-Carboxy-1-propylgruppe substituierte 2-Indanylgruppe,

eine durch eine 1H-2-Benzimidazolyl- oder 4-Amino-3,5-dichlorphenylgruppe substituierte Alkylgruppe,

- 10 eine Aralkylgruppe, die im Alkylteil durch eine Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Aralkylaminocarbonyl-, Carboxy- oder Cyanogruppe substituiert ist und gegebenenfalls zusätzlich im Arylteil durch ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatome oder eine oder zwei Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituiert ist, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

15

eine durch eine Carboxygruppe und zusätzlich zwei Phenylgruppen substituierte Alkylgruppe,

eine durch eine Carboxygruppe und zusätzlich durch eine Hydroxy-, Aminocarbonyl-, 1H-Imidazol-4-yl- oder Benzyloxycarbonylaminogruppe substituierte C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe,

20

eine durch eine Alkoxy-carbonylgruppe und zusätzlich durch eine Pyridylgruppe substituierte Alkylgruppe,

eine durch eine Hydroxygruppe und zusätzlich durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-,  
25 Hydroxy-, Alkoxy-, 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny- oder Morpholinogruppe substituierte C<sub>3-6</sub>-Alkylgruppe,

eine Aralkylgruppe, die im Arylteil durch eine Alkoxy- und zusätzlich durch eine Carboxy- oder Hydroxygruppe substituiert ist,

30

eine durch eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, 2-Pyrazinyl-, 3-Chlor-5-trifluormethyl-2-pyridyl-, 1-Methyl-1H-pyrrol-2-yl-, 1H-Pyrazol-4-yl-, 4-Ethoxycarbonyl-1H-pyrazol-5-yl-, 1H-Imidazol-1-yl-, 1H-Imidazol-4-yl-, 1H-Indol-3-yl-, 6-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl-gruppe substituierte Alkylgruppe,

35

eine in 5-Stellung durch eine Alkoxy-carbonylgruppe substituierte 1-Pentylgruppe, die zusätzlich in 5-Stellung durch eine Amino-, Alkylcarbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Arylsulfonylamino-, Alkoxy-carbonylamino- oder Aralkoxy-carbonylamino-gruppe substituiert ist,

5  $R_e$  ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb,

eine Alkyl-, Alkoxy-, Dimethylamino-, Allyl-, Ethinyl-, Trifluormethyl-, Methyl-difluormethylen-, Methylsulfenyl-, Trifluormethylsulfenyl-, Methylsulfonyl-, Methoxymethyl-, Nitro-, Cyano- oder Dimethylaminomethylgruppe,

10

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten,

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer

15 Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,

wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Cycloalkylanteilen, das an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden ist, an kein weiteres Halogen-, Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebunden sein kann.

20

4. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei

25

$R_a$  ein Wasserstoffatom bedeutet,

$R_b$  eine 1-Naphthylgruppe oder eine gegebenenfalls in 5 Position durch eine Carboxy-Gruppe substituierte 2-Naphthylgruppe,

30

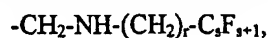
eine gegebenenfalls in 2-Position des Phenylteils durch ein Chlor- oder Bromatom substituierte Benzylgruppe,

eine 1,3-Dihydro-2-oxo-indol-6-ylgruppe, Benzotriazol-5-yl-, Benzimidazol-5-yl-, Indazol-5-yl-,

35 Indazol-6-yl- oder 1-Methyl-1H-indazol-6-ylaminogruppe

eine gegebenenfalls in 4-Position des Phenylteils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Cyano-, Propyl-2-sulfonyl-, Aminosulfonyl-, Methylaminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl-, Morpholinosulfonyl-, N-Methylpiperazinosulfonyl-, Homopiperazinosulfonyl-, 2,6-Dimethylpiperazin-4-yl-, 2-Aminopyridyl-N-sulfonyl-, Carboxy-, Piperidinomethyl-, 1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl-methyl-, 2-Carboxy-1-ethyl-, Phenylaminocarbonyl-, Benzylaminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, Methoxycarbonyl-, (N-Methyl-N-methylsulfonyl)amino-, Diethylaminomethyl-, 3-Diethylamino-1-propyloxy-, Morpholino-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 2-H-Tetrazol-5-yl-, 1-H-Imidazol-4-yl, oder Nitrogruppe substituierte Phenylgruppe,

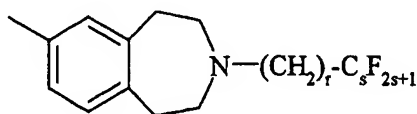
eine in 3-Position des Phenylteils durch ein Chlor- oder Bromatom, eine Cyano-, Aminocarbonyl-, Carboxy-, Ethoxycarbonyl-, oder Nitrogruppe oder durch eine Gruppe der Formel



worin r 1 oder 2 und s 1, 2 oder 3 bedeutet, substituierte Phenylgruppe,

eine 3,4-Dichlorphenyl-, 3,5-Dichlorphenyl-, 4-Amino-3,5-dichlorphenyl-, 3-Chlor-4-fluorphenyl-, 4-Chlor-3-methylphenyl-, 4-Chlor-3-trifluormethylphenyl-, 4-Brom-3-chlorphenyl- oder 3-Hydroxy-4-methylphenylgruppe, oder

eine Gruppe der Formel



worin r 1 oder 2 und s 1, 2 oder 3 bedeutet,

25

die Gruppe R<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>

eine in 2-Stellung durch eine Hydroxymethyl-, 1-Pyrrolidinylmethyl- oder 2-Ethoxycarbonyl-1-ethyl-gruppe substituierte 1-Pyrrolidinylgruppe,

eine in 3-Stellung durch eine Amino-, Acetylamino-, N-Methyl-acetylamino oder

30 Tertiärbutyloxycarbonylamino substituierte 1-Pyrrolidinylgruppe,

eine 4-Carboxy-3-thiazolidinyl-, eine 7-Methyl-2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-yl- oder eine 5-Hydroxy-2-methyl-2,8-diaza-spiro[5.5]undec-8-yl-Gruppe,

eine Morpholino- oder S-Oxido-thiomorpholinogruppe

eine in 2-Stellung durch eine Ethoxycarbonyl-, Hydroxymethyl-, 3-Hydroxypropyl-, 3-Diethylamino-1-propyl- oder 2-(2-Diethylaminoethoxy)-1-ethyl-gruppe substituierte 1-

5 Piperidinygruppe,

eine in 3-Stellung durch eine Hydroxy-, Hydroxymethyl-, 3-Diethylamino-1-propyl-, Aminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Carboxy-, 1-Pyrrolidinylmethyl-, 4-(1-Pyrrolidinyl)-1-butyl-, Methoxycarbonylmethyl- oder Acetylaminomethylgruppe substituierte 1-

10 Piperidinygruppe,

eine in 4-Stellung durch eine Ethoxycarbonyl-, 3-Hydroxypropyl-, Hydroxy-, Aminomethyl-, 2-(2-Diethylaminoethoxy)-1-ethyl-, 2-Carboxy-1-ethyl-, N-(2-Methoxycarbonyl-1-ethyl)-N-methyl-amino-, 2-(N-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-N-methyl-amino)-1-ethyl, N-Acetyl-N-methyl-aminomethyl-, 8-Methoxy-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-on-3-yl-, 1-Piperidiny-, 3-Hydroxy-1-piperidiny- oder 4-Ethoxycarbonyl-1-piperidinygruppe substituierte 1-Piperidinygruppe,

15

eine 3,5-Dimethyl-1-piperaziny-, 1,4,6,7-Tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl-, 2-Methyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl-, 1,4,5,6,7,8-Hexahydro-imidazo[4,5-d]azepin-6-yl-, 2-Methyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-imidazo[4,5-d]azepin-6-yl-, 3-Phenyl-azepan-4-on-1-yl- oder 4-Carboxy-4-phenyl-1-piperidinygruppe,

20

eine 1-Piperazinygruppe, die in 4-Stellung gegebenenfalls durch eine Methyl-, Acetyl-, Benzyloxycarbonyl-, 2-Pyridyl-, 2-Pyrimidinyl-, 2-Nitrophenyl-, 3-Methoxyphenyl-, 4-Cyanophenyl-, 3,4-Dimethoxyphenyl-, 4-[Bis-(4-methoxy-phenyl)]-methyl-, 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Morpholinocarbonylmethyl-, 2-Amino-1-ethyl- oder 3-Hydroxy-1-propylgruppe substituiert ist,

25

eine 1-Homopiperazinygruppe, die in 4-Stellung gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituiert ist,

30

eine 3-Hydroxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylgruppe,

bedeutet, oder

35

R<sub>c</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Ethyl-, 2-Methoxyethyl-, 2-Hydroxyethyl-, i-Propyl-, n-Propyl-, n-Butyl-, Benzyl- oder 3-Pyridylmethylgruppe bedeutet, und

R<sub>d</sub> eine durch eine Gruppe der Formel -C(=NH)NH<sub>2</sub> oder eine Cyano-, Carboxyl-,

- 5 Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-2</sub>-Alkylcarbonylamino-2,2-dimethyl-ethylgruppe, C<sub>1-2</sub>-Alkylcarbonylamino-1,1-dimethyl-ethylgruppe, C<sub>1-2</sub>-Alkylcarbonylamino-2,2-dimethyl-propylgruppe, Carboxymethylaminocarbonyl-, 1-Hydroxy-1-cyclohexyl-, Aminomethylcyclohexyl-, 3-Hydroxy-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, 3-Hydroxy-1,3-dihydro-indol-2-on-3-yl-, 2-Aminocarbonyl-1,3-dihydro-isoindol-5-yl-, 2-Tetrahydrofuryl-, 1-Ethyl-2-pyrrolidinyl-, 1H-Imidazol-4-yl-, 1-Methyl-4-piperidinyl-, 1-(2-Dimethylaminoacetyl)-4-piperidinyl-, 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, 2-Pyrazinyl-, 3-Chlor-5-trifluormethyl-2-pyridyl-, 4-Ethoxycarbonyl-1H-pyrazol-5-yl-, 2-Carboxyphenyl-, 3-Carboxyphenyl-, 2-Hydroxyphenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 2-Nitrophenyl-, 3-Nitrophenyl-, 4-Nitrophenyl-, 3-Aminophenyl-, 4-Aminophenyl-, 4-(Aminosulfonyl)phenyl-, 4'-Hydroxybiphenyl-, 4-(Aminomethyl)phenyl- oder
- 10 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl-gruppe substituierte Methylgruppe,
- 15

eine durch eine Carboxygruppe substituierte C<sub>2-5</sub>-Alkylgruppe,

- eine durch eine Hydroxy-, Amino- oder Dimethylaminogruppe substituierte C<sub>2-5</sub>-Alkylgruppe, mit
- 20 der Maßgabe, dass die Heteroatome der vorstehend genannten Substituenten von dem Stickstoffatom der R<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>-Gruppe durch mindestens zwei Kohlenstoffatome getrennt sind,

eine im Methylenteil durch eine Carboxy- oder Cyanogruppe substituierte Benzylgruppe,

- 25 eine durch eine Carboxygruppe und eine 4-Hydroxyphenylgruppe substituierte Methylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Methoxycarbonyl- oder eine 1H-Benzimidazol-2-ylgruppe substituierte Ethylgruppe,

- 30 eine in 2-Stellung durch eine Methoxy-, Diphenylmethoxy-, Methylthio-, Methylamino-, Diethylamino-, Diisopropylamino-, Acetylamino-, N-Methylacetylamino-, 2-Methoxyacetylamino-, 2-Dimethylaminoacetylamino-, Isopropylcarbonylamino-, 2-Methylpropylcarbonylamino-, Phenyl-acetylamino-, *tert.*-Butyloxycarbonylamino-, Methylsulfonylamino-, Benzoylamino-, Phenylamino-, 1-Naphthylamino-, 4-Nitro-2-pyridyl-
- 35 amino-, Cyano-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-,



- Dimethylaminocarbonyl-, 2-Hydroxy-1-ethoxy-, 2-(2-Amino-1-ethoxy)-1-ethoxy-, 2-(2-Hydroxy-1-ethoxy)-1-ethoxy-, 2-Amino-1-ethylthio-, 1-Methyl-2-pyrrolidinyl-, 1-Pyrrolidinyl-, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-, 1-Piperidinyl-, 2-Oxo-piperidin-1-yl-, Morpholino-, 4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl-, 2-(2-Dimethylaminoethyl)-1-piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinocarbonyl-, 3-
- 5 Carboxy-2-methoxy-phenyl-, 2-Hydroxyphenyl-, 3-Hydroxyphenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 4-(Aminosulfonyl)phenyl-, 4-Nitrophenyl-, 3-Methoxycarbonylphenyl-, 2-(2-Amino-1-ethyl)phenyl-, 4-Pyridyl-, 1*H*-Imidazol-1-yl-, 1*H*-Imidazol-4-yl-, 1*H*-Pyrazol-4-yl-, 1-Methyl-1*H*-pyrrol-2-yl-, 1*H*-Indol-3-yl-, 6-Methoxy-1*H*-benzimidazol-2-yl-, 4-(2*H*-pyridazin-3-on-6-yl)-phenyl- oder Imidazolidin-2-on-1-ylgruppe substituierte Ethylgruppe,
- 10 eine in 1-Stellung durch eine Carboxygruppe und in 2-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxy-, Aminocarbonyl-, 2-Chlorphenyl-, 4-Chlorphenyl-, 1*H*-Imidazol-4-yl- oder 4-Hydroxyphenylgruppe substituierte Ethylgruppe,
- 15 eine in 1-Stellung durch eine Aminocarbonylgruppe und in 2-Stellung zusätzlich durch eine 4-Methoxyphenylgruppe substituierte Ethylgruppe,
- eine in 1-Stellung durch eine 4-Phenyl-1-butylaminocarbonylgruppe und in 2-Stellung zusätzlich durch eine Phenylgruppe substituierte Ethylgruppe,
- 20 eine in 2-Stellung durch eine Hydroxygruppe und in 2-Stellung zusätzlich durch eine Phenyl-, 3-Hydroxyphenyl-, 4-Hydroxyphenyl- oder 4-Hydroxy-3-methoxyphenylgruppe substituierte Ethylgruppe,
- 25 eine in 1-Stellung durch eine Phenylgruppe und in 2-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Carboxygruppe substituierte Ethylgruppe,
- eine in 1-Stellung durch eine 3-Pyridylgruppe und in 2-Stellung zusätzlich durch eine Ethoxycarbonylgruppe substituierte Ethylgruppe,
- 30 eine in 1-Stellung durch eine Carboxygruppe und in 2-Stellung zusätzlich durch zwei Phenylgruppen substituierte Ethylgruppe,
- eine in 2-Stellung durch eine Hydroxygruppe und in 3-Stellung zusätzlich durch eine Amino-,
- 35 Hydroxy- oder Morpholinogruppe substituierte n-Propylgruppe,

- eine in 3-Stellung durch eine Methoxy-, Isopropylamino-, Methylamino-, Diethylamino-, Dibenzylamino-, 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny-, Morpholino-, 4-Methyl-1-piperaziny-, -tert.-Butyloxycarbonylamino-, 2-Oxo-1-pyrrolidiny-, 2-Oxo-piperidin-1-yl-, Ethoxycarbonyl-, 4-Pyridyl-, 4-Amino-3,5-dichlorphenyl-, 3-Amino-1-propoxy-, 2-(3-Amino-1-propoxy)-1-ethoxy-, 1*H*-Imidazol-1-yl-, 2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-, 4-(3-Amino-1-propyl)-1-piperaziny- oder 2-Diethylaminomethyl-1-piperidiny-gruppe substituierte n-Propylgruppe,
- eine in 4-Stellung durch 4-Hydroxyphenylgruppe substituierte n-Butylgruppe,
- eine in 4-Stellung durch eine Dimethylaminogruppe und in 2-Stellung zusätzlich durch eine Phenylgruppe substituierte n-Butylgruppe,
- eine in 3-Position durch eine Phenylaminocarbonylamino- oder eine 1-(4-Pyridyl)-3-imidazolin-2-on-3-yl substituierte 2-Methyl-2-butylgruppe,
- eine in 1-Stellung durch eine Carboxygruppe und zusätzlich in 5-Stellung durch eine Benzyloxycarbonylaminogruppe substituierte n-Pentylgruppe,
- eine in 5-Stellung durch eine Methoxycarbonylgruppe und in 5-Stellung zusätzlich durch eine Acetylaminogruppe substituierte 1-Pentylgruppe,
- eine in 6-Stellung durch eine Hydroxy-, Amino-, tert.-Butyloxycarbonylamino- oder N-Methyl-N-phenethylaminogruppe substituierte n-Hexylgruppe,
- eine in 2-Stellung durch eine Hydroxy-, Amino-, Dimethylamino- oder Hydroxymethyl-gruppe substituierte Cyclohexylgruppe
- eine in 3-Stellung durch eine Amino- oder Carboxygruppe substituierte Cyclohexylgruppe
- eine in 4-Stellung durch eine Hydroxy-, Amino-, Carboxy-, 2-Carboxyethyl-, 3-Carboxypropyl-, Methoxycarbonyl- oder Dimethylaminogruppe substituierte Cyclohexylgruppe,
- eine in 3-Stellung des Cyclohexylteils durch eine Aminomethyl- oder eine tert.-Butyloxycarbonylaminomethylgruppe substituierte Cyclohexylmethylgruppe,

eine in 4-Stellung des Cyclohexylteils durch eine Aminomethyl-, Dimethylaminomethyl- oder 2-Carboxyethylgruppe substituierte Cyclohexylmethylgruppe,

- 5 eine in 1-Stellung durch eine Methyl-, Benzyl- oder Phenylsulfonylgruppe substituierte 4-Piperidinylgruppe,

eine 1-Methyl-4-carboxy-4-piperidinylgruppe,

- 10 eine 1-Ethyl-3-piperidinyl-, 1-Benzyl-3-pyrrolidinyl- oder 5-(3-Carboxy-1-propyl)-indan-2-yl)-gruppe,

bedeutet, und

- 15  $R_e$  ein Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl-, Ethyl-, Ethinyl-, Trifluormethyl-, Methylsulfenyl-, Trifluormethylsulfenyl-, Cyano- oder Nitrogruppe bedeutet, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

20

5. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin:  
 $R_a$  Wasserstoff bedeutet.

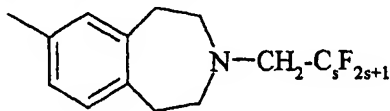
25

6. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin:  
 $R_b$  eine gegebenenfalls in 4-Position des Phenylteils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Cyano-, Propyl-2-sulfonyl-, Aminosulfonyl-, Dimethylaminosulfonyl-, Carboxy-, Piperidinomethyl-, 1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl-methyl-, 2-Carboxy-1-ethyl-,  
30 Phenylaminocarbonyl-, Benzylaminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, Methoxycarbonyl-, (N-Methyl-N-methylsulfonyl)amino-, Diethylaminomethyl-, 3-Diethylamino-1-propyloxy-, Morpholino-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 2-H-Tetrazolo-5-yl-, 1-H-Imidazol-4-yl oder Nitrogruppe oder eine Gruppe der Formel



- 35 worin  $n$  1 oder 2 bedeutet,

- substituierte Phenylgruppe, oder eine in 3-Position des Phenylteils durch ein Chlor- oder Bromatom, eine Cyano-, Aminocarbonyl-, Carboxy-, Ethoxycarbonyl-, oder Nitrogruppe substituierte Phenylgruppe, oder eine 3,4-Dichlorphenyl-, 3,5-Dichlorphenyl-, 4-Amino-3,5-dichlorphenyl-, 3-Chlor-4-fluorphenyl-, 4-Chlor-3-methylphenyl-, 4-Chlor-3-trifluormethylphenyl-, 4-Brom-3-chlorphenyl-, 3-Hydroxy-4-methylphenylgruppe, Benzotriazol-5-yl-, Benzimidazol-5-yl, Indazol-5-yl- oder Indazol-6-yl- oder eine Gruppe der Formel



worin s 1 oder 2 bedeutet,

bedeutet.

7. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin:  
 $R_c$  eine Trifluormethyl- Ethyl- Ethinyl- oder Nitrogruppe bedeutet.

15

8. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin:  
 $R_c$  eine Trifluormethyl- oder Nitrogruppe bedeutet.

20

9. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin:  
 die Gruppe  $R_cNR_d$   
 ausgewählt ist aus den folgenden Gruppen:  
 2-Amino-1-ethylamino, 2-Acetylamino-ethylamino, 2-Aminocarbonyl-1-ethylamino, 2-Methoxy-1-ethylamino, 2-Morpholino-1-ethylamino, 3-Aminopropyl-amino, 1-Carboxy-2-propylamino, 4-Aminobutylamino, 5-Hydroxy-1-pentylamino, 3-(3-Aminopropoxy-1-propylamino, 2-(3-Hydroxyphenyl)-1-ethyl-amino, 2-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-1-ethylamino, 2-(2-(2-Amino-1-ethyl)-phenyl)-1-ethyl-amino, 4-Hydroxy-cyclohexylamino, 3-Amino-cyclohexylamino, 4-Aminomethyl-cyclohexylmethylamino, 4-Dimethylamino-cyclohexylamino, 1-Methyl-piperidin-4-yl-methylamino, N-(4-Methyl-piperidin-4-yl)-N-methyl-amino, 3-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)-propyl-1-amino, 1,4,6,7-Tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl, 2-Hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl, 4-Aminomethyl-piperidin-1-yl, 3-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl, 3-Acetylaminomethyl-piperidin-1-yl, 4-(N-Acetyl-N-methyl-aminomethyl)-piperidin-1-yl, 3-(4-

(Pyrrolidin-1-yl)butyl)-piperidin-1-yl, 3-(2-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-propylamino, 7-Methyl-2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-yl,

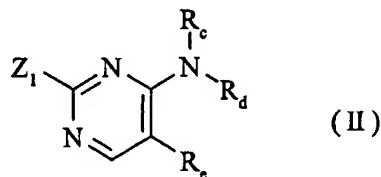
10. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 9.

11. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung als Arzneimittel.

10

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass

b. eine Verbindung der allgemeine Formel



15

in der

$R_c$  bis  $R_e$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und

$Z_1$  eine Austrittsgruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

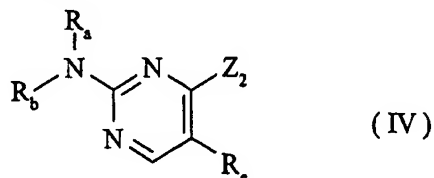


20

worin

$R_a$  und  $R_b$  wie in den Ansprüchen 1 bis 9 erwähnt definiert sind, umgesetzt wird; oder

b. eine Verbindung der allgemeine Formel IV



in der

25  $R_a$ ,  $R_b$  und  $R_e$ , wie in den Ansprüchen 1 bis 9 erwähnt definiert sind, und

$Z_2$  eine Austrittsgruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



worin

$R_C$  und  $R_D$  wie in den Ansprüchen 1 bis 9 erwähnt definiert sind, umgesetzt wird.

- 5    13.    Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1-9 zur Herstellung eines Medikamentes zur Therapie und zur Vorbeugung von Krankheiten, die durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind.
- 10   14.    Pharmazeutische Zusammensetzung gekennzeichnet durch einen Gehalt einer oder mehrer Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1-9.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/11453

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/506 C07D239/48 C07D403/12 C07D471/04 C07D401/12  
C07D413/12 A61K31/505 //(C07D471/04,235:00,221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 19065 A (CELLTECH THERAPEUTICS LTD ;DAVIS PETER DAVID (GB); MOFFAT DAVID FE) 29 May 1997 (1997-05-29) cited in the application	1,2,5,7, 8,10-14
Y	siehe Formel 1 und die Definitionen von X und R7.	1-14
Y	WO 00 39101 A (BREAULT GLORIA ANNE ;PEASE JANET ELIZABETH (GB); ASTRAZENCA UK LT) 6 July 2000 (2000-07-06) cited in the application siehe Definitionen von Q1 und Q2 the whole document	1-14

---  
-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 February 2003

Date of mailing of the international search report

07/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scruton-Evans, I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/11453

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 27826 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;NAR HERBERT (DE); WIENEN WOLFGANG (DE) 18 May 2000 (2000-05-18) siehe Definitionen von A und Rc ---	1-5, 10-14
A	WO 00 27825 A (AKEN KOEN JEANNE ALFONS VAN ;KOYMANS LUCIEN MARIA HENRICUS (BE); H) 18 May 2000 (2000-05-18) cited in the application siehe Definitionen von R3 the whole document ---	1-14
A	EP 0 945 443 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 29 September 1999 (1999-09-29) cited in the application siehe definitionen von R5,L,R6 und R7 the whole document ---	1-14
Y	WO 00 53595 A (BREAULT GLORIA ANNE ;JAMES STEWART RUSSELL (GB); PEASE JANE ELIZAB) 14 September 2000 (2000-09-14) cited in the application siehe Definitionen von NQ2 the whole document ---	1-14
X	WO 99 41253 A (CUSHING TIMOTHY D ;CHEN XIAOQI (US); JAEN JUAN C (US); TULARIK INC) 19 August 1999 (1999-08-19) cited in the application siehe Defintionen von Y,X und R5 -----	1-14



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP02/11453

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: (partly)  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
**See supplemental sheet further information PCT/ISA/210**
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## Continuation of I.2

Claims: 1-14 (in part)

The current Claims 1-14 relate to a disproportionately large number of possible compounds. In fact they encompass so many alternatives, variables and possible permutations that they appear unclear (and/or too broadly worded) to the extent that it is impossible to conduct a meaningful search. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that can be considered clear (and/or concise), that is to compounds of Formula I wherein  $R_e$  is  $CF_3$  or  $NO_2$  (Claim 8),  $R_a$  is hydrogen (Claim 5) and  $R_b$  is an optionally substituted phenyl group (see Claim 6).

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In tional Application No

PCT/EP 02/11453

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9719065	A	29-05-1997	AU 7631496 A EP 0862560 A1 WO 9719065 A1 US 6235746 B1 US 5958935 A	11-06-1997 09-09-1998 29-05-1997 22-05-2001 28-09-1999
WO 0039101	A	06-07-2000	AU 1874300 A BR 9916590 A CN 1335838 T EP 1140860 A1 WO 0039101 A1 JP 2002533446 T NO 20013038 A	31-07-2000 23-10-2001 13-02-2002 10-10-2001 06-07-2000 08-10-2002 22-08-2001
WO 0027826	A	18-05-2000	DE 19851421 A1 AU 1378500 A WO 0027826 A1	11-05-2000 29-05-2000 18-05-2000
WO 0027825	A	18-05-2000	AU 6200899 A BG 105418 A BR 9915552 A CN 1322198 T CZ 20011533 A3 EE 200100252 A WO 0027825 A1 EP 1270560 A1 EP 1002795 A1 HR 20010161 A1 HU 0104177 A2 JP 2002529456 T NO 20011696 A PL 347586 A1 SK 6032001 A3 TR 200101306 T2	29-05-2000 30-11-2001 14-08-2001 14-11-2001 17-10-2001 15-10-2002 18-05-2000 02-01-2003 24-05-2000 28-02-2002 28-03-2002 10-09-2002 04-04-2001 08-04-2002 07-01-2002 22-10-2001
EP 0945443	A	29-09-1999	AU 751573 B2 AU 3599699 A BG 104738 A BR 9909191 A CA 2324919 A1 CN 1295564 T EE 200000532 A WO 9950250 A1 EP 1245567 A1 EP 0945443 A1 HR 20000620 A1 HU 0101204 A2 JP 2002509920 T NO 20004810 A NZ 506679 A PL 343196 A1 SK 14062000 A3 TR 200002760 T2 US 6197779 B1 US 2001011094 A1 EP 0945442 A1	22-08-2002 18-10-1999 30-04-2001 05-12-2000 07-10-1999 16-05-2001 15-02-2002 07-10-1999 02-10-2002 29-09-1999 30-06-2001 28-10-2001 02-04-2002 26-09-2000 26-11-2002 30-07-2001 11-06-2001 21-12-2000 06-03-2001 02-08-2001 29-09-1999
WO 0053595	A	14-09-2000	AU 754967 B2	28-11-2002

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/11453

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0053595 A		AU 2818700 A	28-09-2000
		BR 0008770 A	08-01-2002
		CN 1349528 T	15-05-2002
		EP 1161428 A1	12-12-2001
		WO 0053595 A1	14-09-2000
		JP 2002539120 T	19-11-2002
		NO 20014317 A	01-11-2001
		NZ 513893 A	28-09-2001
WO 9941253 A	19-08-1999	AU 748087 B2	30-05-2002
		AU 2599999 A	30-08-1999
		BR 9908004 A	18-12-2001
		CA 2321153 A1	19-08-1999
		CN 1297447 T	30-05-2001
		EP 1056742 A1	06-12-2000
		JP 2002503662 T	05-02-2002
		WO 9941253 A1	19-08-1999
		US 6200977 B1	13-03-2001
		US 2001018436 A1	30-08-2001

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11453

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/506 C07D239/48 C07D403/12 C07D471/04 C07D401/12  
C07D413/12 A61K31/505 //(C07D471/04,235:00,221:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 19065 A (CELLTECH THERAPEUTICS LTD ;DAVIS PETER DAVID (GB); MOFFAT DAVID FE) 29. Mai 1997 (1997-05-29) in der Anmeldung erwähnt	1,2,5,7, 8,10-14
Y	siehe Formel 1 und die Definitionen von X und R7.	1-14
Y	WO 00 39101 A (BREAULT GLORIA ANNE ;PEASE JANET ELIZABETH (GB); ASTRAZENECA UK LT) 6. Juli 2000 (2000-07-06) in der Anmeldung erwähnt siehe Definitionen von Q1 und Q2 das ganze Dokument	1-14



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Februar 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

07/02/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scruton-Evans, I

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11453

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 27826 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;NAR HERBERT (DE); WIENEN WOLFGANG (DE) 18. Mai 2000 (2000-05-18) siehe Definitionen von A und Rc ---	1-5, 10-14
A	WO 00 27825 A (AKEN KOEN JEANNE ALFONS VAN ;KOYMANS LUCIEN MARIA HENRICUS (BE); H) 18. Mai 2000 (2000-05-18) in der Anmeldung erwähnt siehe Definitionen von R3 das ganze Dokument ---	1-14
A	EP 0 945 443 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 29. September 1999 (1999-09-29) in der Anmeldung erwähnt siehe Definitionen von R5,L,R6 und R7 das ganze Dokument ---	1-14
Y	WO 00 53595 A (BREAULT GLORIA ANNE ;JAMES STEWART RUSSELL (GB); PEASE JANE ELIZAB) 14. September 2000 (2000-09-14) in der Anmeldung erwähnt siehe Definitionen von NQ2 das ganze Dokument ---	1-14
X	WO 99 41253 A (CUSHING TIMOTHY D ;CHEN XIAOQI (US); JAEN JUAN C (US); TULARIK INC) 19. August 1999 (1999-08-19) in der Anmeldung erwähnt siehe Definitionen von Y,X und R5 -----	1-14

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 02/11453

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-14 (teilweise)  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
  
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
  
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
  
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
  
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-14 (teilweise)

Die geltenden Patentansprüche 1-14 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen. In der Tat umfassen sie so viele Wahlmöglichkeiten, Veränderliche und mögliche Permutationen daß sie im Sinne von Art. 6 PCT in einem solchen Maße unklar (und/oder zu weitläufig gefasst) erscheinen, als daß sie eine sinnvolle Recherche ermöglichen. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, die als klar (und/oder knapp gefaßt) gelten können, nämlich Verbindungen der Formel I worin Re CF<sub>3</sub> oder NO<sub>2</sub> bedeutet (Anspruch 8), Ra Wasserstoff bedeutet (Anspruch 5), und Rb einen gegebenenfalls substituierte Phenyl Gruppe bedeutet (siehe Anspruch 6).

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11453

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9719065 A	29-05-1997	AU 7631496 A	11-06-1997
		EP 0862560 A1	09-09-1998
		WO 9719065 A1	29-05-1997
		US 6235746 B1	22-05-2001
		US 5958935 A	28-09-1999
WO 0039101 A	06-07-2000	AU 1874300 A	31-07-2000
		BR 9916590 A	23-10-2001
		CN 1335838 T	13-02-2002
		EP 1140860 A1	10-10-2001
		WO 0039101 A1	06-07-2000
		JP 2002533446 T	08-10-2002
		NO 20013038 A	22-08-2001
WO 0027826 A	18-05-2000	DE 19851421 A1	11-05-2000
		AU 1378500 A	29-05-2000
		WO 0027826 A1	18-05-2000
WO 0027825 A	18-05-2000	AU 6200899 A	29-05-2000
		BG 105418 A	30-11-2001
		BR 9915552 A	14-08-2001
		CN 1322198 T	14-11-2001
		CZ 20011533 A3	17-10-2001
		EE 200100252 A	15-10-2002
		WO 0027825 A1	18-05-2000
		EP 1270560 A1	02-01-2003
		EP 1002795 A1	24-05-2000
		HR 20010161 A1	28-02-2002
		HU 0104177 A2	28-03-2002
		JP 2002529456 T	10-09-2002
		NO 20011696 A	04-04-2001
		PL 347586 A1	08-04-2002
		SK 6032001 A3	07-01-2002
		TR 200101306 T2	22-10-2001
EP 0945443 A	29-09-1999	AU 751573 B2	22-08-2002
		AU 3599699 A	18-10-1999
		BG 104738 A	30-04-2001
		BR 9909191 A	05-12-2000
		CA 2324919 A1	07-10-1999
		CN 1295564 T	16-05-2001
		EE 200000532 A	15-02-2002
		WO 9950250 A1	07-10-1999
		EP 1245567 A1	02-10-2002
		EP 0945443 A1	29-09-1999
		HR 20000620 A1	30-06-2001
		HU 0101204 A2	28-10-2001
		JP 2002509920 T	02-04-2002
		NO 20004810 A	26-09-2000
		NZ 506679 A	26-11-2002
		PL 343196 A1	30-07-2001
		SK 14062000 A3	11-06-2001
		TR 200002760 T2	21-12-2000
		US 6197779 B1	06-03-2001
		US 2001011094 A1	02-08-2001
		EP 0945442 A1	29-09-1999
WO 0053595 A	14-09-2000	AU 754967 B2	28-11-2002

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11453

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0053595 A		AU 2818700 A	28-09-2000
		BR 0008770 A	08-01-2002
		CN 1349528 T	15-05-2002
		EP 1161428 A1	12-12-2001
		WO 0053595 A1	14-09-2000
		JP 2002539120 T	19-11-2002
		NO 20014317 A	01-11-2001
		NZ 513893 A	28-09-2001
WO 9941253 A	19-08-1999	AU 748087 B2	30-05-2002
		AU 2599999 A	30-08-1999
		BR 9908004 A	18-12-2001
		CA 2321153 A1	19-08-1999
		CN 1297447 T	30-05-2001
		EP 1056742 A1	06-12-2000
		JP 2002503662 T	05-02-2002
		WO 9941253 A1	19-08-1999
		US 6200977 B1	13-03-2001
		US 2001018436 A1	30-08-2001